

Populationsbezogene Untersuchung zu Therapie  
und Outcome von Kopf-Hals-Tumoren in Thüringen:  
2006-2011

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Nicole Kornetzky  
geboren am 08.01.1991 in Bad Salzungen

## Gutachter

(akademischer Grad, Vor- und Nachname sowie Wirkungsort)

1. Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius, Jena
2. Prof. Dr. Andreas Hochhaus, Jena
3. Prof. Dr. Jens Büntzel, Nordhausen

Tag der öffentlichen Verteidigung: 02.05.2017

Abkürzungsverzeichnis .....	IV
1 Zusammenfassung.....	1
2 Einleitung .....	3
2.1 Definition .....	3
2.2 Risikofaktoren .....	3
2.2.1 Alkohol- und Tabakkonsum .....	3
2.2.2 Humane Papillomaviren (HPV) .....	3
2.2.3 Andere Risikofaktoren .....	4
2.3 Histologie .....	4
2.4 Diagnostik .....	5
2.5 Therapie .....	5
2.6 Überleben, Prognose, Rezidivverhalten .....	7
2.7 Epidemiologie.....	8
3 Ziele der Arbeit.....	11
4 Methodik.....	12
4.1 Patienten .....	12
4.2 Datenbank.....	12
4.3 Statistik.....	16
5 Ergebnisse .....	18
5.1 Deskriptive Analyse.....	18
5.1.1 Altersverteilung .....	18
5.1.2 Erkrankungsjahr.....	18
5.1.3 Register .....	19
5.1.4 Lokalisationen.....	19
5.1.5 Inzidenzen .....	20

5.1.6	Primärtherapie .....	21
5.1.7	Ausbreitung des Primärtumors (T-Stadium) .....	23
5.1.8	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N-Stadium) .....	23
5.1.9	Fernmetastasen (M-Stadium) .....	24
5.1.10	UICC-Stadium .....	24
5.1.11	Histologie.....	25
5.1.12	Nachbeobachtungszeitraum.....	25
5.2	Univariate Analyse der Einflussfaktoren auf das Überleben.....	26
5.2.1	Gesamtüberleben .....	26
5.2.2	Rezidivfreies Überleben.....	33
5.3	Multivariate Analyse .....	37
5.3.1	Gesamtüberleben .....	37
5.3.2	Rezidivfreies Überleben.....	39
6	Diskussion .....	42
6.1	Einleitung .....	42
6.2	Geschlechts-/Altersverteilung.....	42
6.3	Lokalisationen .....	44
6.4	Ausbreitung des Primärtumors (T-Stadium) .....	47
6.5	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N-Stadium) .....	48
6.6	Fernmetastasen (M-Stadium).....	49
6.7	UICC-Stadium .....	50
6.8	Therapie .....	52
6.9	Stärken und Limitierungen der Arbeit .....	55
7	Schlussfolgerungen.....	57
8	Literaturverzeichnis .....	i

9	Anhang.....	vi
9.1	Abbildungsverzeichnis.....	vi
9.2	Tabellenverzeichnis.....	vii
9.3	Danksagung .....	viii
9.4	Lebenslauf.....	ix
9.5	Ehrenwörtliche Erklärung .....	x

**Abkürzungsverzeichnis**

z.B.	zum Beispiel
vs.	versus
ca.	circa
bzw.	beziehungsweise
ggf.	gegebenenfalls

## 1 Zusammenfassung

Das Ziel der Arbeit war es, die Epidemiologie, Therapie und Prognose von Kopf-Hals-Tumoren in Thüringen im Zeitraum von 2006 bis 2011 zu untersuchen.

Dazu wurden die Daten der fünf Thüringer Krebsregister in Jena, Erfurt, Gera, Nordhausen und Suhl ausgewertet. Es wurden insgesamt 2584 Patienten eingeschlossen, die im genannten Zeitraum die Diagnose eines primären Kopf-Hals-Tumors erhielten. Die Tumoren wurden in die Lokalisationen Lippe, Mundhöhle, Oropharynx, Nasopharynx, Hypopharynx, Larynx, Nase/Nasennebenhöhle/Mittelohr und Speicheldrüse unterteilt. Schilddrüsentumoren wurden nicht mit eingeschlossen.

Die statistische Auswertung enthält deskriptive Daten zu Patientencharakteristika wie Geschlechts- und Altersverteilung, Angaben zur Verteilung der Tumorlokalisationen sowie der Inzidenzen und deren Trend. Mithilfe der Kaplan-Meier-Methode wurden die Überlebenskurven für das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben ermittelt. Prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben wurden in univariaten Analysen mithilfe des Log-Rank-Tests untersucht. Statistisch signifikante prognostische Faktoren wurden einer Regressionsanalyse nach Cox zugeführt.

Das beobachtete Kollektiv bestand aus 2063 männlichen und 521 weiblichen Patienten (Verhältnis 4:1). Das mediane Alter betrug 60 Jahre. Die Patienten erkrankten am häufigsten an Oropharynxtumoren (28,8%), gefolgt von Tumoren der Mundhöhle (27,4%) und des Larynx (18,6%). Im betrachteten Zeitraum gab es bei Männern einen Anstieg der Inzidenz an Tumoren der Nase, Nasennebenhöhle und des Mittelohrs (von 0,61 auf 1,72; bezogen auf 100000). Im Übrigen blieben die Inzidenzen konstant. Die meisten Tumoren wurden erst im Stadium IV entdeckt (36,9%) und die meisten Kopf-Hals-Tumoren waren histologisch Plattenepithelkarzinome (86,6%). Die häufigste Therapieform war eine multimodale Therapie (58,2%) bestehend aus Operation, Bestrahlung und/oder Chemotherapie. Ein geringerer Teil (37,6%) erhielt eine Monotherapie und 4,2% der Patienten keine tumorspezifische Therapie. 20,7% der Patienten erlitten im Nachbeobachtungszeitraum ein Rezidiv. Für das Gesamtkollektiv lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 51,5%. Weibliche Patienten zeigten mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 60,5% ein signifikant besseres Gesamtüberleben als männliche Patienten (49,2%,  $p < 0,0001$ ). Nach Tumorlokalisationen getrennt zeigten Tumoren der

Lippen die beste 5-Jahres-Überlebensrate für das Gesamtüberleben (67,4%), gefolgt von Larynxtumoren (58,7%). Die schlechteste 5-Jahres-Überlebensrate wiesen Hypopharynxtumoren auf (36,8%). Patienten, welche operiert wurden, zeigten ein signifikant besseres 5-Jahres-Überleben als Patienten ohne Operation (58,0% vs. 22,9%,  $p < 0,0001$ ). Dies hängt vermutlich damit zusammen, dass häufig Patienten in einem frühen Tumorstadium I oder II eine Operation erhielten. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug für das Stadium I 81,5%, für das Stadium II 58,3%, für das Stadium III 54,9% und für das Stadium IV 41,0%. Die Unterschiede waren bis auf den Vergleich von Stadium II mit Stadium III statistisch signifikant. Negative Risikofaktoren für das Gesamtüberleben waren das männliche Geschlecht, ein Alter  $> 60$  Jahre, ein hohes T-Stadium, Halslymphknotenbefall, Fernmetastasen und Bestrahlung oder Chemotherapie. Für das rezidivfreie Überleben waren es männliches Geschlecht, ein hohes T-Stadium, Halslymphknotenbefall, Bestrahlung und Chemotherapie.

Bei der Auswertung der Registerdaten fiel auf, dass bei einigen Patienten wichtige Angaben, wie z.B. das Tumorstadium fehlten. Des Weiteren wurde bisher kein HPV-Status registriert. Eine lückenlose Erfassung dieser wichtigen Daten und eine zusätzliche Registrierung des HPV-Status wären wünschenswert, um eine zeitgemäße und noch aussagekräftigere epidemiologische Auswertung durchführen zu können.



## **2 Einleitung**

### **2.1 Definition**

Laut der TNM-Klassifikation maligner Tumoren zählen folgende Lokalisationen zu den Kopf-Hals-Tumoren: Lippe; Mundhöhle; Pharynx: Oropharynx, Nasopharynx, Hypopharynx; Larynx: Supraglottis, Glottis, Subglottis; Kieferhöhle; Nasenhöhle; Siebbeinzellen; malignes Melanom der Schleimhäute; große Speicheldrüsen und Schilddrüse (Wittekind et al. 2010). In den nachfolgenden Ausführungen werden nur die Lokalisationen Lippe, Mundhöhle, Oropharynx, Nasopharynx, Hypopharynx, Larynx, Nase, Nasennebenhöhle, Mittelohr und Speicheldrüsen betrachtet, da nur diese Tumoren in der Arbeit analysiert wurden.

### **2.2 Risikofaktoren**

#### **2.2.1 Alkohol- und Tabakkonsum**

Zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren zählen Alkohol- und Tabakkonsum. Das Risiko, an Kopf-Hals-Tumoren zu erkranken, steigt mit der Dauer und der Häufigkeit des Tabakkonsums und der Menge des Alkoholkonsums. Laut Maasland et al. ist ein Alkoholkonsum von  $\geq 30$ g pro Tag im Vergleich zu Alkoholabstinenz mit einem signifikant erhöhten Risiko assoziiert, an Kopf-Hals-Tumoren im Allgemeinen zu erkranken. Bei der Analyse der Lokalisationen traf diese Assoziation besonders für Tumoren der Mundhöhle sowie des Oro- und Hypopharynx zu. Ähnliches gilt für den Tabakkonsum. Raucher haben ein erhöhtes Risiko für Kopf-Hals-Tumoren im Vergleich zu Personen, die noch nie geraucht haben. Selbst nach der Aufgabe des Rauchens bleibt das Risiko erhöht, ist jedoch im Vergleich zu Rauchern reduziert. Besonders negativ wirkt sich die Kombination von Tabak- und Alkoholkonsum aus (Maasland et al. 2014, Kaatsch et al. 2013). Hashibe et al. zeigten dies insbesondere für Tumoren der Mundhöhle und des Pharynx. Des Weiteren erhöht auch Passivrauchen das Risiko, an Kopf-Hals-Tumoren zu erkranken (Hashibe et al. 2009, Curado und Hashibe 2009).

#### **2.2.2 Humane Papillomaviren (HPV)**

Als weiterer Risikofaktor für die Entstehung von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, insbesondere für Karzinome des Oropharynx, gilt eine Infektion mit humanen Papillomaviren. HPV-positive Tumoren kommen häufiger bei Patienten vor, die niemals oder nur wenig geraucht haben. Es gibt jedoch auch die Kombination der Risikofaktoren

Rauchen und HPV. Hierbei zeigt sich, dass Patienten mit HPV-positiven Tumoren ein besseres Gesamtüberleben und auch ein besseres progressionsfreies Überleben aufweisen als Patienten mit HPV-negativen Tumoren. Allerdings führt Tabakkonsum gleichermaßen zu einer Verschlechterung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens sowohl bei HPV-positiven als auch HPV-negativen Tumoren (Ang et al. 2010). Die meisten HPV-assoziierten Tumoren werden durch HPV-16 hervorgerufen, welches auch für Zervixkarzinome und anogenitale Tumoren verantwortlich sein kann. Mögliche Ursachen für HPV-assoziierte Plattenepithelkarzinome sind früher erster Geschlechtsverkehr, eine hohe Anzahl an Sexualpartnern sowie Oralverkehr (Marur et al. 2010).

### **2.2.3 Andere Risikofaktoren**

Neben den bereits aufgeführten gibt es eine Reihe weiterer Risikofaktoren für die Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren. Dazu gehören Sonnenexposition für Lippenkarzinome, ein beruflich bedingter Kontakt zu Stäuben von Eichen- oder Buchenholz für Adenokarzinome der Nasenhaupt- und Nebenhöhle, eine berufliche Exposition mit Asbest, Nickel oder polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen für Larynx-tumoren und im Allgemeinen eine unzureichende Mundhygiene sowie Irritationen durch schlecht sitzenden Zahnersatz (Kaatsch et al. 2013, Marur et al. 2010, Curado und Hashibe 2009, BAuA 2010).

## **2.3 Histologie**

Die häufigste Histologie im Kopf-Hals-Bereich ist das Plattenepithelkarzinom (Bayer et al. 2014, Blomberg et al. 2011, Guntinas-Lichius et al. 2010), bei Männern in 90,8% der Fälle und bei Frauen in 83,6% der Fälle (Cooper et al. 2009). Laut Davies et al. trifft dies insbesondere für folgende Lokalisationen zu: Lippe, Zunge, Tonsille, Mukosa des Oropharynx, Hypopharynx, Larynx sowie Nase. Der häufigste histologische Typ bei Tumoren der Schilddrüse ist das papilläre Karzinom, in den Weichteilen das Lymphom. Im Bereich der Nasennebenhöhlen treten vor allem Lymphome sowie Adenokarzinome auf. In dieser Arbeit wurden allerdings Tumoren der Schilddrüse sowie Lymphome nicht betrachtet. Bei Speicheldrüsentumoren gibt es die größte Variabilität bezüglich der Histologie. In der Glandula parotis tritt beispielsweise am häufigsten das mukoe-pidermoide Adenokarzinom auf (Davies und Welch 2006).

## 2.4 Diagnostik

Die klinische Untersuchung beinhaltet die Inspektion sowie die Endoskopie, wodurch Tumoren der Mundhöhle, des Pharynx und des Larynx bereits erkannt werden können. Eine Palpation der Halsregion dient der Beurteilung eines raumfordernden Prozesses sowie der Lymphknoten. Oberflächlich gelegene Organe wie die Schilddrüse, die Speicheldrüsen oder auch Lymphknoten eignen sich für eine sonographische Darstellung. Die Entnahme von Biopsien aus malignitätssuspekten Arealen spielt eine wichtige Rolle für das weitere Vorgehen. Zusätzliche bildgebende Verfahren sind notwendig, um die Ausdehnung und die Größe des Tumors, einen Lymphknotenbefall, einen Einbruch in Gefäße und Perineuralscheiden, eine Infiltration von Nachbarorganen sowie eine eventuelle Metastasierung und auch das Auftreten von Zweitmalignomen zu beurteilen. Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist häufig Untersuchungsmethode der Wahl aufgrund der guten Weichteildifferenzierung und Darstellbarkeit einer perineuralen oder meningealen Tumorausdehnung. Für die Diagnostik von Tumoren des Larynx und Hypopharynx eignet sich die Computertomographie (CT), insbesondere, um eine Invasion des Knochens und des Knorpels darzustellen. Eine Fusionsbildgebung aus Positronenemissionstomographie und Computertomographie (PET/CT) ist indiziert bei Metastasen eines unklaren Primums sowie in der Tumornachsorge (Deschler et al. 2014, Lell 2014).

## 2.5 Therapie

Die Entscheidung, welches Konzept man für die Therapie von Kopf-Hals-Tumoren wählt, hängt von der Ausdehnung des Primärtumors und von der Möglichkeit einer kompletten Resektion (R0) ab. Bei frühen Tumoren im Stadium T1 und T2 ist eine Bestrahlung einer Operation gleichwertig anzusehen (Fietkau 2014). Neben der technisch möglichen Resektion sollten auch funktionelle und tumorspezifische Faktoren sowie Vorerkrankungen und der Wunsch des Patienten berücksichtigt werden. Zusätzlich zur Resektion des Primärtumors gehört häufig auch die Ausräumung der zervikalen Lymphknoten (Neck dissection) zum operativen Therapieansatz.

Zu den weiteren therapeutischen Möglichkeiten bei Kopf-Hals-Tumoren zählen die Bestrahlung, die Chemotherapie sowie die Therapie mit monoklonalen Antikörpern. Kao et al. zeigten, dass eine adjuvante Strahlentherapie bei Patienten mit lymphknotenpositiven Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx, Hypopharynx, Larynx und der Mundhöhle das Gesamtüberleben signifikant verbesserte im Vergleich zu Patienten,

welche eine Operation als alleinige Therapie erhielten (Kao et al. 2008). In Bezug auf zusätzliche Chemotherapie zeigten Bernier et al. eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens sowie des progressionsfreien Überlebens bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren im Stadium III oder IV, die nach der Operation gleichzeitig zur Radiatio eine Chemotherapie mit Cisplatin erhielten im Vergleich zu Patienten, die postoperativ nur eine Strahlentherapie erhielten. Außerdem war die kumulative Inzidenz lokaler oder regionaler Rezidive signifikant niedriger bei Patienten, welche die kombinierte postoperative Therapie erhielten (Bernier und Cooper 2005, Bernier et al. 2004). Ähnliche Ergebnisse zeigte die Metaanalyse von Pignon et al. Untersucht wurden Patienten mit nicht metastasierten Kopf-Hals-Tumoren, die therapeutisch zunächst eine Operation und/oder Strahlentherapie als lokale Therapie erhielten. Es zeigte sich ein besseres Überleben bei Patienten, die zusätzlich zu der lokalen Therapie eine Chemotherapie erhielten im Vergleich zu Patienten, welche nur die lokale Therapie erhielten. Hierbei vor allem die simultane Chemotherapie, also gleichzeitig zur lokalen Therapie (Pignon et al. 2009).

Entscheidet man sich gegen eine Operation, so stehen verschiedene Kombinationen von Strahlentherapie, Chemotherapie sowie Therapie mit monoklonalen Antikörpern zur Verfügung. Bonner et al. verglichen Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren, welche als primäre Therapie eine Bestrahlung erhielten mit Patienten, denen zusätzlich zur Strahlentherapie Cetuximab verabreicht wurde. Bei Cetuximab handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper gegen EGFR (epidermal growth factor receptor). In der Radiatio+Cetuximab-Gruppe zeigten sich ein höheres Gesamtüberleben und ein höheres progressionsfreies Überleben. Weiterhin wiesen Patienten, die mit Cetuximab behandelt wurden, ein besseres Gesamtüberleben auf, wenn sie an einem Cetuximab-induzierten akneähnlichen Hautausschlag litten (Bonner et al. 2006, Bonner et al. 2010). Bei einer kombinierten Therapie zeigte die Metaanalyse von Petrelli et al. ein besseres Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben sowie geringere lokale Rezidivraten bei Patienten, die die Kombination von Strahlentherapie und Chemotherapie mit Cisplatin erhielten im Vergleich zu Patienten, die die Kombination aus Strahlentherapie und Cetuximab erhielten (Petrelli et al. 2014). Eine zusätzliche Gabe von Cetuximab zur Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie mit Cisplatin verbesserte das Outcome allerdings nicht (Ang et al. 2014).

## 2.6 Überleben, Prognose, Rezidivverhalten

Laut Bericht des Robert-Koch-Instituts lag die absolute 5-Jahres-Überlebensrate in den Jahren 2009-2010 für Tumoren der Mundhöhle und des Rachens bei Männern bei 44% und bei Frauen bei 55%. Für Kehlkopftumoren lagen diese Werte bei 58% bzw. 59% (Kaatsch et al. 2013).

In einer kanadischen Studie, welche insgesamt 1657 Patienten mit Tumordiagnose im Zeitraum von 1986 bis 1990 einschloss, wurden 5-Jahres-Überlebensraten für das Gesamtüberleben ermittelt. Für die unterschiedlichen Lokalisationen von Kopf-Hals-Tumoren lagen diese bei: Larynx (Glottis): 67%, Mundhöhle: 49%, Nasopharynx: 44%, Larynx (exklusive Glottis): 41%, Oropharynx: 36% und Hypopharynx: 14% (Tiwana et al. 2014).

In einer Studie, welche 68218 Patienten in den USA mit Kopf-Hals-Tumoren im Zeitraum von 1973 bis 2006 einschloss, wurde relatives Überleben betrachtet. Hierbei wurde die Überlebensrate der Tumorpatienten in Bezug zu der der Allgemeinpopulation gesetzt. Für den Zeitraum 2002-2006 lag diese insgesamt bei 65,9%. Das beste 5-Jahres-Überleben zeigten Tumoren der Lippe (97,4%), gefolgt von Tumoren der Tonsillen, des Larynx, der Zunge, der Mundhöhle, des Nasopharynx und des Oropharynx. Die schlechteste 5-Jahres-Überlebensrate wurde auch hier bei Tumoren des Hypopharynx gefunden (33,8%) (Pulte und Brenner 2010).

Für den Zeitraum 1996-2005 zeigten Guntinas-Lichius et al. an 3821 Patientenfällen aus dem Thüringer Krebsregister eine 5-Jahres-Rate für das Gesamtüberleben von 46,8%. Das beste Überleben zeigten ebenfalls Tumoren der Lippe (75,7%), gefolgt von Speicheldrüsen, Larynx, Oropharynx, Nasopharynx, Mundhöhle, Nase sowie Nasennebenhöhlen und Hypopharynx (27,2%). Bei 661 Patienten (17,3%) trat im Nachbeobachtungszeitraum ein Rezidiv auf. Als unabhängige negative Einflussfaktoren für das Überleben ergaben sich männliches Geschlecht, Alter über 60 Jahre, eine Therapie, welche keine Operation beinhaltete sowie ein hohes T-, N- und M-Stadium (Guntinas-Lichius et al. 2010).

Ein weiterer Einflussfaktor auf das Überleben ist die Assoziation zu HPV. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit HPV-positiven Tumoren ein besseres Gesamtüberleben aufweisen als Patienten mit HPV-negativen Tumoren (O'Rorke et al. 2012, Tahtali et al. 2013).

In Bezug auf Rezidive zeigte eine dänische Studie für Tumoren der Speicheldrüsen an 871 Patienten eine Rezidivrate von 38% im Nachbeobachtungszeitraum. 23% zeigten nur ein lokales Rezidiv, 8% ebenfalls Fernmetastasen und 8% nur Fernmetastasen (Bjorndal et al. 2012). Für andere Lokalisationen von Kopf-Hals-Tumoren liegen keine geeigneten Studien vor, welche einen Überblick über die Häufigkeit von Rezidiven geben.

## **2.7 Epidemiologie**

Für den aktuellen Stand der Epidemiologie zu Kopf-Hals-Tumoren werden folgend exemplarisch Ergebnisse internationaler sowie deutscher Studien vorgestellt.

Eine niederländische Studie zeigte an 41945 Patienten einen signifikanten Anstieg der Inzidenz für Tumoren der Mundhöhle, des Oropharynx und des Hypopharynx bei Männern und Frauen im Zeitraum von 1989 bis 2011. Larynxtumoren traten im Laufe der Zeit bei Männern signifikant seltener auf, wobei sich bei Frauen eine stabile Häufigkeit ergab. Die 5-Jahres-Überlebensrate (relatives Überleben) für Tumoren der Mundhöhle und des Hypopharynx zeigte über den gesamten Zeitraum eine geringe, jedoch nicht signifikante Verbesserung, sodass sie für die Zeitspanne 2007-2011 bei 62% bzw. 33% lag. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Larynxtumoren zeigte sich stabil (70% für den Zeitraum 2007-2011). Ein signifikanter Anstieg der 5-Jahres-Überlebensrate war bei Tumoren des Oropharynx zu verzeichnen; von 36% im Zeitraum 1989-1994 auf 48% im Zeitraum 2007-2011 (Braakhuis et al. 2014).

Ähnliche Ergebnisse lieferte eine englische Studie. Es wurden die Inzidenzen von Kopf-Hals-Tumoren in England im Jahr 1995 mit denen im Jahr 2011 verglichen. Hier zeigten sich ebenfalls ein Anstieg der Inzidenzen für Tumoren der Mundhöhle, der Speicheldrüsen sowie der stärkste Anstieg bei Tumoren des Oropharynx. Tumoren des Nasopharynx sowie des Larynx zeigten sich rückläufig. Tumoren des Hypopharynx nahmen bei Männern zu, aber fielen bei Frauen ab (Louie et al. 2015).

Johnson-Obaseki et al. beobachteten für Kanada im Zeitraum von 1992 bis 2007 bei insgesamt 61541 Patienten einen signifikanten Anstieg der Inzidenz von Oropharynxtumoren bei Männern (um 27,1%) und Frauen (um 13,7%). Die Inzidenz für Tumoren der Mundhöhle fiel bei Männern und Frauen ab, wobei dieser Abfall nur bei Männern statistisch signifikant war (um 39,9%). Einen ebenfalls signifikanten Abfall der Inzidenz bei Männern (um 61,6%) und Frauen (um 35,5%) gab es für die anderen

Tumorlokalisationen (Larynx, Hypopharynx und Nasopharynx). Diese Einteilung in drei Gruppen erfolgte aufgrund einer wahrscheinlichen Korrelation mit HPV (hohe Relation, moderate Relation, niedrige Relation). Weiterhin wurde das mediane Alter bei Diagnosestellung betrachtet. Dieses fiel für Oropharynx Tumoren sowohl bei Männern (um 3,68 Jahre) als auch bei Frauen (um 3,52 Jahre) signifikant ab. Bei Tumoren der Mundhöhle gab es keine signifikante Änderung. Allerdings zeigte sich ein signifikanter Anstieg des medianen Alters bei beiden Geschlechtern für die übrigen Tumorlokalisationen. Bei Männern um 1,92 Jahre und bei Frauen um 2,08 Jahre. Die 5-Jahres-Überlebensraten (betrachtet für den Zeitraum 1992-2001) stiegen bei Männern für alle drei Tumorgruppen signifikant an. Beim Oropharynx um 13,5%, bei der Mundhöhle um 8,1% und bei den anderen Lokalisationen um 1,8%. Bei Frauen gab es keine signifikante Änderung in Bezug auf das Überleben (Johnson-Obaseki et al. 2012).

Für den untersuchten Zeitraum von 2006 bis 2011 gibt es nur wenige deutsche Studien, welche einen umfassenden Überblick über die Epidemiologie von Kopf-Hals-Tumoren unter Berücksichtigung von Inzidenzen, Tumorstadien, Therapieprinzipien, Überleben, Prognosefaktoren und Rezidivverhalten geben. Ausgewählte Ergebnisse dieser Studien werden nachfolgend dargestellt.

Laut Robert-Koch-Institut erkrankten in Deutschland im Jahr 2010 9340 Männer und 3490 Frauen an Tumoren der Mundhöhle und des Rachens. Für Larynx Tumoren lagen die Zahlen bei 3230 neuerkrankten Männern und 460 neuerkrankten Frauen (Kaatsch et al. 2013).

Bayer et al. veröffentlichten Daten zur Epidemiologie von Kopf-Hals-Tumoren in Rheinland-Pfalz für 8055 Patienten im Zeitraum von 2000 bis 2009. Das mediane Alter bei Diagnosestellung lag bei Frauen bei 64 Jahren und bei Männern bei 63 Jahren. Das Verhältnis von Männern zu Frauen war 3,5:1. Am häufigsten kamen Tumoren des Larynx (26%) vor, gefolgt von Tumoren des Oropharynx (25,3%) und der Mundhöhle (23,6). Die häufigste Histologie war das Plattenepithelkarzinom. Signifikante Änderungen der Inzidenz gab es bei Männern für Tumoren des Hypopharynx. Diese fiel im Jahr 2009 signifikant auf 2,6 ab. Bei Frauen zeigten sich ein signifikanter Anstieg der Inzidenz von Tumoren der Mundhöhle (2,7 im Jahr 2009) und Tumoren des Oropharynx (2,2 im Jahr 2009). Bei der Betrachtung der Mortalitätsraten fiel bei Männern ein signifikanter Rückgang der Mortalität für Tumoren der Mundhöhle und des Larynx auf. Bei

Frauen hingegen ließ sich nur ein signifikanter Abfall der Mortalität von Larynxtumoren feststellen (Bayer et al. 2014).

In Schleswig-Holstein untersuchten Hertrampf et al. die Epidemiologie von Tumoren der Lippe, der Mundhöhle, der Speicheldrüsen sowie des Pharynx bei 3127 Patienten von 2000 bis 2006. Ca. die Hälfte aller Fälle wurde im Alter zwischen 60 und 79 Jahren und im Stadium IV diagnostiziert. Die Inzidenz sowie die Mortalität zeigten sich während dieser Zeit stabil (Hertrampf et al. 2012).



### **3 Ziele der Arbeit**

Ziel der Arbeit war es, den Vorteil zu nutzen, dass im kleinen Flächenland Thüringen neue Kopf-Hals-Tumoren in fünf Tumorregistern seit Jahren nahezu vollständig erfasst werden, um die Epidemiologie, Therapie und Prognose von Kopf-Hals-Tumoren in Thüringen im Zeitraum 2006-2011 zu untersuchen.

Unter Verwendung der Daten des Thüringer Krebsregisters konnten populationsbezogene Daten zu Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, welche in Thüringen im Zeitraum von 2006 bis 2011 behandelt wurden, ausgewertet werden. Die Arbeit sollte die epidemiologischen Maßzahlen wie Altersverteilung, Häufigkeit der einzelnen Tumorklassifikationen und der verschiedenen Tumorstadien, aufgetrennt nach T-, N- und M-Stadium sowie zum UICC-Stadium zusammengefasst, beschreiben. Des Weiteren wurde die Inzidenz der Kopf-Hals-Tumoren für alle Patienten zusammen und auch geschlechtergetrennt betrachtet und eine Trendanalyse durchgeführt, um herauszuarbeiten, welche Tumoren im Zeitraum von 2006 bis 2011 zu- oder abgenommen haben. Darüber hinaus sollte die Arbeit zeigen, wie Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren im genannten Zeitraum therapiert wurden. Ob eine Operation durchgeführt wurde, eine Chemotherapie verabreicht wurde, ob die Patienten bestrahlt wurden oder ob sie keine tumorspezifische Therapie erhielten. Neben der Betrachtung der einzelnen Therapiemodalitäten wurden die Therapiekategorien auch zu Monotherapie oder Multimodaltherapie zusammengefasst betrachtet.

Zusätzlich zur Analyse von Häufigkeitsverteilungen sollte das Überleben betrachtet werden. Es sollten mittels univariater Analyse Überlebenskurven für das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit von Geschlecht, Tumorklassifikation, Tumorstadium und auch verschiedenen Therapieverfahren angefertigt werden. Des Weiteren sollten 5-Jahres-Überlebensraten und mithilfe einer multivariaten Analyse unabhängige Risiko-/Einflussfaktoren auf das Überleben ermittelt werden.

## **4 Methodik**

### **4.1 Patienten**

Betrachtet wurden Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor, die im Zeitraum von 2006 bis 2011 neu in einem der fünf Thüringer Krebsregister registriert wurden. Zu den Krebsregistern gehören die Register in Jena, Erfurt, Gera, Nordhausen und Suhl. Eingeschlossen wurden Patienten, die im Zeitraum von 2006 bis 2011 zum ersten Mal wegen des Tumors behandelt wurden und einen Tumor einer der folgenden ICD-10-Codes aufwiesen: C00-C14 und C30-C32. Die Patienten hatten sich primär in folgenden Fachdisziplinen vorgestellt: HNO-Klinik, Strahlentherapie, Internistische Onkologie und Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie. Die betrachteten Lokalisationen entsprechen den von der TNM-Klassifikation unter Kopf-Hals-Tumor eingeschlossenen Lokalisationen (Wittekind et al. 2010, Wittekind und International Union against Cancer 2003). Lediglich die in der TNM-Klassifikation ebenfalls eingeschlossenen Tumoren der Schilddrüse wurden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Somit ergaben sich die zusammengefassten Tumorlokalisationen Lippe, Mundhöhle, Oropharynx, Nasopharynx, Hypopharynx, Larynx, Nase, Nasennebenhöhle, Mittelohr und Speicheldrüsen. In weiteren Betrachtungen wurden wegen der geringen Fallzahlen und ihrer anatomischen Nähe die Lokalisationen Nase, Nasennebenhöhle und Mittelohr zusammengefasst. Außerdem wurden nur primäre Kopf-Hals-Tumoren eingeschlossen. Metastasen anderer Tumoren, welche sich im Kopf-Hals-Bereich befanden, wurden nicht berücksichtigt. So ergab sich ein Kollektiv von 2584 Patienten. Im Tumorzentrum Jena wurden die Daten aller anderen Tumorzentren gesammelt. Anhand von Alter, Postleitzahl, Lokalisation, Diagnosedatum und Operationsort wurden die doppelt erfassten Fälle identifiziert und der jeweils vollständigere Datensatz übernommen bzw. ggf. Therapien ergänzt.

### **4.2 Datenbank**

Die vom Jenaer Tumorzentrum bereitgestellte Datenbank wurde mit dem Programm SPSS zusammengestellt. Sie bestand aus 201 Variablen, welche in Tabelle 1 aufgelistet sind. Diese Datei enthielt zunächst 2585 Einträge, jedoch wurde ein Eintrag heraus genommen, da dieser keine Informationen enthielt. So ergaben sich 2584 Patienten. Im weiteren Verlauf wurden die Variablen Rezidiv ja/nein und Lokalrezidiv ja/nein ermittelt. Die Variable Lokalisationen wurde vereinfacht und zusammengefasst, sodass sich die Lokalisationen Lippe, Mundhöhle, Oropharynx, Nasopharynx, Hypopharynx, Larynx, Nase und Nasennebenhöhle, Speicheldrüsen und nicht spezifiziert

herausstellten. Fehlende und als nicht spezifiziert angegebene Lokalisationen wurden mithilfe der zusätzlich vorhandenen Variablen „Diagnosefreitext“ ergänzt. Des Weiteren wurde das Wertelabel Nase und Nasennebenhöhle zu Nase, Nasennebenhöhle und Mittelohr geändert, sodass nun alle Fälle spezifiziert waren. Für die Zusammenfassung des TNM-Stadiums wurde der pathologische TNM-Status (pTNM) verwendet, wenn die Patienten kurativ chirurgisch behandelt wurden. Nur wenn kein pTNM vorhanden war, wurde der klinische TNM-Status (cTNM) verwendet. Die TNM-Klassifikation richtete sich in den Jahren 2006-2009 nach der sechsten Auflage und in den Jahren 2010 und 2011 nach der siebenten Auflage (Wittekind et al. 2010, Wittekind und International Union against Cancer 2003). Die Histologie der betrachteten Kopf-Hals-Tumoren wurde wie folgt zusammengefasst. Es wurden Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome und sonstige histologische Befunde unterschieden. Unter „Sonstige“ fielen maligne Melanome, Lymphome, Sarkome und Carcinomata in situ. Das UICC-Stadium wurde vereinfacht zu den Stadien 0, I, II, III, IV zusammengefasst. Außerdem wurde die Primärtherapie zu folgenden Kategorien zusammengefasst: keine Primärtherapie, Monotherapie (wenn nur eine Therapiemodalität gewählt wurde; hierzu gehören nur Operation, nur Chemotherapie, nur Bestrahlung) und multimodale Therapie (hierunter fielen Kombinationen der einzelnen Therapieoptionen).

Bei der weiteren Arbeit mit der Datenbank fiel auf, dass es acht Patienten gab, bei denen ein Datum für das Lokalrezidiv eingetragen war, jedoch kein Rezidivdatum. In der Variable Rezidivdatum wurden jedoch alle Rezidive erfasst, sowohl Lokalrezidive als auch Rezidive in Form von Fernmetastasen. Diese acht Patienten stammten aus dem Klinikum Erfurt. Es handelte sich um lokale Progressionen noch während der Primärtherapie, also um eine Progression vor Erreichen der Tumorfreiheit, nicht um ein Rezidiv. Daraufhin wurde das Datum für das Lokalrezidiv bei diesen Patienten gelöscht. Abschließend wurden zwei TNM-Variablen noch zu dichotomen Variablen vereinfacht. Es wurden die Variable T1/T2 vs. T3/T4 sowie die Variable N0 vs. N+ gebildet. Außerdem wurde das Alter mit einer zusätzlichen Variablen in zwei dichotome Kategorien vereinfacht, nämlich jünger als das mediane Alter von 60 Jahren und älter.

Tabelle 1: Variablen der SPSS-Datenbank

1	Vorgang-ID der Auswertung	103	Protokoll-ID (Chemotherapieprotokoll)
2	Datum der Auswertung	104	Protokoll-Typ (Art der internistischen Therapie)
3	Datensatz-Nummer	105	Anzahl der Zyklen (Chemotherapiezyklen)
4	Register (Jena, Erfurt, Suhl, Nordhausen, Gera)	106	IT-Bezeichnung (eingesetzte Chemotherapeutika)
5	Zentrumkennzeichen (Markierung für onkologische Zentren)	107	behandelnde Abteilung-ID
6	Primärfall Zentrum	108	behandelnder Arzt-ID
7	Patienten-ID	109	alle internistischen Therapien des Patienten
8	Titel	110	Anzahl der Bestrahlungen
9	Name	111	Datum der Bestrahlung
10	Vorname	112	Bestrahlungsabteilung-ID
11	Anzahl der Tumoren	113	Bestrahlungsbezeichnung
12	Tumor-ID (eindeutige interne Kennzeichnung der Tumorerkrankung)	114	Anzahl der Teilbestrahlungen
13	Tumorfolgenummer	115	Beginn der Teilbestrahlungen
14	alle Vorerkrankungen des Patienten	116	Anzahl der Zielgebiete
15	Geburtsdatum	117	1. Zielgebiet
16	Sterbedatum	118	2. Zielgebiet
17	Sterbedatum exakt (ja/nein)	119	Applikationsart
18	Geschlecht	120	Applikationstechnik
19	Kreis aus Gemeindeschlüssel	121	Gesamtdosis
20	Einzugsbereich	122	Einheit (der Bestrahlung; Gray)
21	Gemeindeschlüssel	123	Strahlenart
22	Straße	124	Referenz (für detaillierte Auswertung von Dosierungen)
23	Postleitzahl	125	behandelnde Abteilung
24	Ort	126	behandelnder Arzt
25	Tod tumorbedingt (ja/nein)	127	alle radiologischen Behandlungen des Patienten
26	Autopsie durchgeführt (ja/nein)	128	sonstige Therapien
27	Aufnahmedatum	129	Datum des ersten Rezidivs
28	Diagnosedatum	130	Verlauf des ersten Rezidivs
29	Anzahl der beteiligten Abteilungen	131	Datum des ersten Lokalrezidivs
30	alle Abteilungen	132	Art des ersten Lokalrezidivs (Tumor, Lymphknoten, beides)
31	Lokalisationsschlüssel	133	erste R-Klassifikation
32	Seite (rechts/links)	134	letzte R-Klassifikation
33	Diagnosefreitext	135	Anzahl der R-Klassifikationen
34	ICD-10-Diagnose	136	Anzahl der Metastasen
35	Diagnoseabteilung	137	Datum der ersten Metastase
36	diagnostizierende Abteilung-ID	138	alle Metastasen des Patienten
37	Histologieschlüssel	139	alle Folgeerkrankungen des Patienten
38	histopathologisches Grading	140	alle Begleiterkrankungen des Patienten
39	Histologiedatum	141	letzte Information-Datenart (Abschluss/Aufenthalt/Begleitung/Bestrahlung/Diagnose/Folge/Konsil/Metastase/Operation/Verlauf/Zyklus)
40	Auflage Histologieschlüssel	142	Datum der letzten Information
41	Datum des klinischen TNM	143	Nummer der letzten Information-Datenart

42	klinisch (bei T)	144	letzter Status-Datenart
43	klinische Tumorausbreitung (cT)	145	letzter Status Datum
44	cTNM multiple	146	Nummer des letzten Status-Datenart
45	klinisch (bei N)	147	letzter Status gesamt (Vollremission, Teilremission, Progression, keine Änderung, Besserung)
46	klinischer regionärer Lymphknotenbefall (cN)	148	letzter Status Primum
47	klinisch (bei M)	149	letzter Status Lymphknoten
48	klinische Fernmetastasen (cM)	150	letzter Status Metastasen
49	klinische Lymphgefäßinvasion	151	erster tumorfreier Zeitpunkt
50	klinische Veneninvasion	152	Geschlecht
51	klinische perineurale Invasion	153	Jahr
52	klinische Serum-Klassifikation des TNM-Systems	154	Erkrankungsjahr
53	klinisches y	155	Alter
54	klinisches UICC-Stadium	156	Alter abgerundet
55	Auflage TNM-Schlüssel	157	Altersgruppen in 5er
56	Datum des pathologischen TNM	158	Altersgruppen in 5er
57	pathologisch (bei T)	159	Altersgruppen in 10er
58	pathologische Tumorausbreitung (pT)	160	Hauptlokalisation
59	pTNM multipel	161	ICD-10-Hauptgruppe
60	pathologisch (bei N)	162	Erkrankungsgruppen
61	pathologischer regionärer Lymphknotenbefall	163	Behavior-Code-Gruppen
62	pathologisch (bei M)	164	Histologiegruppe nach TNM
63	pathologische Fernmetastasen	165	Histologiegruppe 2 (Abkürzungen)
64	pathologische Lymphgefäßinvasion	166	Grading
65	pathologische Veneninvasion	167	zusammengefasstes UICC-Stadium
66	pathologische perineurale Invasion	168	zusammengefasstes Haupt-UICC-Stadium
67	pathologische Serum-Klassifikation des TNM-Systems	169	primäre Hormontherapie (ja/nein)
68	pathologisches y	170	primäre Chemotherapie (ja/nein)
69	pathologisches UICC-Stadium	171	primäre Immuntherapie (ja/nein)
70	Auflage TNM-Schlüssel	172	primäre Operation (ja/nein)
71	Ann Arbor Nummer (interne eindeutige Nummer der Klassifizierung)	173	primäre Bestrahlung (ja/nein)
72	Ann Arbor Herkunft (interne Verknüpfung zum Dokument)	174	Primärtherapie
73	Ann Arbor Datum (Datum der Ann-Arbor-Klassifikation)	175	erste R-Klassifikation
74	Ann Arbor Stadium (I/II/III/IV)	176	letzte R-Klassifikation
75	Ann Arbor Allgemeinsymptome (ja/nein)	177	Knochenmetastasen (ja/nein)
76	Ann Arbor extralymphatischer Befall (ja/nein)	178	Lungenmetastasen (ja/nein)
77	sonstige Stadien Anzahl	179	Lebermetastasen (ja/nein)
78	sonstiges Stadium Bezeichnung	180	peritoneale Metastasen (ja/nein)
79	sonstiges Stadium-ID	181	Knochenmarkmetastasen( ja/nein)
80	sonstiges Stadium Nummer	182	Lymphknotenmetastasen (ja/nein)
81	sonstiges Stadium Herkunft	183	Pleurametastasen (ja/nein)
82	sonstiges Stadium Datum	184	Nebennierenmetastasen (ja/nein)
83	sonstiges Stadium Stadium	185	andere Metastasen (ja/nein)

84	sonstiges Stadium Kürzel	186	Hirnmetastasen (ja/nein)
85	Therapiebeginn	187	Hautmetastasen (ja/nein)
86	Therapieende	188	generalisierte Metastasierung (ja/nein)
87	Primärtherapie	189	Todesart
88	Anzahl der Operationen	190	Überlebenszeit
89	alle Operationen zum Patienten	191	Lokalisationen grob
90	OP-Nummer	192	Lokalisationen fein
91	OP-Datum	193	tot (ja/nein)
92	OP-Abteilung	194	letzter Kontakt
93	OP-Bezeichnung	195	Datum des letzten Kontakts
94	OP-Schlüssel	196	Monate gelebt seit letztem Kontakt
95	OP-Schlüssel-Auflage	197	Tumorhistologie
96	operierende Abteilung	198	Karzinom (ja/nein/benigne oder fraglich maligne/nicht entscheidbar)
97	OP-Intention	199	Operationsjahr
98	operierende Abteilung-ID	200	Operation (OPS-Codes)
99	operierender Arzt	201	Resektion (Diagnostik/Resektion/palliativ/keine OP/kein Eintrag/unklar)
100	Anzahl der internistischen Therapien		
101	Beginn der internistischen Therapie		
102	IT-Abteilung		

### 4.3 Statistik

Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS für Windows (Version 20) genutzt. Inzidenzen wurden bezogen auf 100000 Einwohner berechnet. Die verwendeten jährlichen Einwohnerzahlen für Thüringen entstammten dem Thüringer Landesamt für Statistik ([www.statistik.thueringen.de](http://www.statistik.thueringen.de)). Die Veränderung über die Zeit wurde mit einem negativen binomialen Regressionsmodell mit einer logarithmischen Linkfunktion berechnet. Dabei war die Zahl der Fälle die abhängige Variable. Die jeweilige Bevölkerungszahl wurde als sogenannter Offset berücksichtigt. Dieses Modell hat den Vorteil, dass mögliche Heterogenität der Daten implizit berücksichtigt wird. Die Ergebnisse wurden als relatives Risiko mit 95% Konfidenzintervall für einen Zeitraum von fünf Jahren berichtet. Für die deskriptive Statistik wurden Häufigkeiten berechnet und Kreuztabellen erstellt. Mithilfe der Kaplan-Meier-Methode wurden die Überlebenskurven für das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben ermittelt. Das Gesamtüberleben betrachtet die Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Tod. Patienten, die am Ende der Beobachtungszeit noch am Leben waren, wurden zensiert. Das rezidivfreie Überleben betrachtet die Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Datum des Rezidivs, das bedeutet Lokalrezidiv oder Fernmetastasen. Patienten, die kein Rezidiv erlitten oder verstarben, wurden zensiert. Überlebensraten wurden für folgende

Parameter vergleichend berechnet: gesamt, Alter, Geschlecht, Lokalisationen, Stadium, Therapiekategorien, T-Stadium, N-Stadium, M-Stadium, Operation, Bestrahlung, Chemotherapie und Rezidiv. Prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben wurden in univariaten Analysen mithilfe des Log-Rank-Tests ermittelt. Als statistisch signifikant galt ein p-Wert von kleiner oder gleich 0,05. Hier wurden Alter, Geschlecht, Lokalisationen, Stadium, T-Stadium, N-Stadium, M-Stadium, Therapiekategorien, Operation, Bestrahlung, Chemotherapie untersucht. Für das Gesamtüberleben wurde außerdem der Parameter Rezidiv betrachtet. Statistisch signifikante prognostische Faktoren wurden einer Regressionsanalyse nach Cox zugeführt. In dieser multivariaten Analyse wurde ein p-Wert von kleiner oder gleich 0,05 als statistisch signifikant gewertet. Hierbei wurden folgende Parameter in die Analyse eingeschlossen: Alter, Geschlecht, Lokalisationen, Stadium, T-Stadium, N-Stadium, M-Stadium, Therapiekategorien, Operation, Bestrahlung, Chemotherapie.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Deskriptive Analyse

#### 5.1.1 Altersverteilung

Von den insgesamt 2584 Patienten waren 2063 männlichen und 521 weiblichen Geschlechts (Verhältnis 4,0:1). Das Alter bei Diagnosestellung lag zwischen 13 und 98 Jahren, mit einem mittleren Alter von  $60 \pm 11,7$  Jahren. Der Median betrug 60 Jahre. Insgesamt erkrankten die meisten Patienten im Alter von 50-59 Jahren. Weibliche Patienten erkrankten am häufigsten im Alter von 70-79 Jahren, männliche im Alter von 50-59 Jahren. Veranschaulicht wird dies durch Tabelle 2.

Tabelle 2: Altersverteilung in 10er-Gruppen

		Geschlecht		Gesamt
		M	W	
Altersgruppen in 10er	< 20	0	2	2
	20-29	10	4	14
	30-39	25	8	33
	40-49	305	69	374
	50-59	709	124	833
	60-69	581	118	699
	70-79	361	125	486
	80-89	69	56	125
	>= 90	3	15	18
Gesamt		2063	521	2584

#### 5.1.2 Erkrankungsjahr

Die Verteilung der Fälle von Kopf-Hals-Tumoren auf die beobachteten Jahre und Lokalisationen zeigt Tabelle 3.



Tabelle 3: Häufigkeiten der Tumorlokalisationen verteilt auf die beobachteten Jahre

	Erkrankungsjahr						<b>Gesamt</b>
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	
Lippe	9	15	10	11	15	8	68
Mundhöhle	111	117	129	90	128	132	707
Oropharynx	121	126	127	115	124	131	744
Nasopharynx	7	6	6	12	4	8	43
Hypopharynx	45	48	35	53	50	42	273
Larynx	85	72	97	88	63	76	481
Nase und Nasen- nebenhöhlen und Mittelohr	13	21	17	16	17	29	113
Speicheldrüsen	22	22	27	25	28	31	155
<b>Gesamt</b>	413	427	448	410	429	457	2584

### 5.1.3 Register

Die Verteilung der Fälle von Kopf-Hals-Tumoren auf die Thüringer Tumorregister zeigt Tabelle 4.

Tabelle 4: Verteilung von Kopf-Hals-Tumoren auf die Thüringer Tumorregister

<b>Register</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
Jena	805	31,2
Erfurt	837	32,4
Gera	446	17,3
Nordhausen	284	11,0
Suhl	212	8,2
<b>Gesamt</b>	2584	100,0

### 5.1.4 Lokalisationen

Am häufigsten erkrankten die Patienten an Tumoren des Oropharynx (28,8%), gefolgt von Tumoren der Mundhöhle (27,4%). Am seltensten wurden Tumoren des Nasopharynx beobachtet (1,7%). Die genaue Auflistung findet sich in Tabelle 5.

Tabelle 5: Häufigkeiten der Kopf-Hals-Tumoren

Lokalisation	Häufigkeit	Prozent
Lippe	68	2,6
Mundhöhle	707	27,4
Oropharynx	744	28,8
Nasopharynx	43	1,7
Hypopharynx	273	10,6
Larynx	481	18,6
Nase und Nasen- nebenhöhlen und Mittelohr	113	4,4
Speicheldrüsen	155	6,0
<b>Gesamt</b>	<b>2584</b>	<b>100,0</b>

### 5.1.5 Inzidenzen

Zwischen 2006 und 2011 lebten in Thüringen 2311140 Einwohner im Jahr 2006, 2289219 im Jahr 2007, 2267763 im Jahr 2008, 2249882 im Jahr 2009, 2235025 im Jahr 2010 und 2221222 im Jahr 2011. Die Rate der Neuerkrankungen an Kopf-Hals-Tumoren auf 100000 Einwohner zeigt Tabelle 6. Die Veränderungen über die Zeit werden als relatives Risiko mit dazugehörigem 95%-Konfidenzintervall angegeben. Die Inzidenzen für männliche Patienten sind in Tabelle 7 dargestellt, die Inzidenzen für weibliche Patienten in Tabelle 8. Einen signifikanten Anstieg der Inzidenz fand sich in der Lokalisation Nase, Nasennebenhöhlen und Mittelohr. Bei geschlechtergetrennter Betrachtung spiegelte sich der Trend nur bei männlichen Patienten wider.

Tabelle 6: Inzidenzen der unterschiedlichen Tumorlokalisationen bezogen auf alle Patienten

Lokalisation	2006	2007	2008	2009	2010	2011	RR	95%CI oben	95%CI unten
Lippe	0,39	0,65	0,44	0,49	0,67	0,36	0,99	0,50	1,99
Mundhöhle	4,75	5,06	5,64	3,97	5,69	5,91	1,18	0,90	1,55
Oropharynx	5,18	5,45	5,55	5,07	5,51	5,86	1,08	0,88	1,34
Nasopharynx	0,30	0,26	0,26	0,53	0,18	0,36	1,15	0,48	2,77
Hypopharynx	1,93	2,08	1,53	2,34	2,22	1,88	1,07	0,76	1,52
Larynx	3,64	3,12	4,24	3,88	2,80	3,40	0,90	0,66	1,23
Nase und Nasenneben- höhlen und Mittelohr	0,56	0,91	0,74	0,71	0,76	1,30	1,74	1,01	3,00
Speicheldrüsen	0,94	0,95	1,18	1,10	1,24	1,39	1,47	0,92	2,33

Tabelle 7: Inzidenzen für männliche Patienten

<b>Lokalisation</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>RR</b>	<b>95%CI oben</b>	<b>95%CI unten</b>
Lippe	0,52	0,79	0,62	0,54	0,9	0,54	1,08	0,46	2,57
Mundhöhle	7,39	7,73	8,77	5,36	8,64	8,79	1,12	0,78	1,61
Oropharynx	8,35	8,87	9,92	8,85	9,45	9,79	1,13	0,90	1,42
Nasopharynx	0,43	0,35	0,44	0,63	0,36	0,54	1,26	0,45	3,55
Hypopharynx	3,65	3,42	2,83	4,02	3,87	3,62	1,10	0,76	1,59
Larynx	6,87	5,71	7,62	7,42	4,95	6,25	0,88	0,64	1,23
Nase und Nasennebenhöhlen und Mittelohr	0,61	0,97	0,97	0,89	1,08	1,72	2,25	1,12	4,53
Speicheldrüsen	1,13	1,14	1,24	1,43	1,71	1,72	1,65	0,91	2,99

Tabelle 8: Inzidenzen für weibliche Patienten

<b>Lokalisation</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>RR</b>	<b>95%CI oben</b>	<b>95%CI unten</b>
Lippe	0,25	0,51	0,26	0,44	0,44	0,18	0,85	0,26	2,73
Mundhöhle	2,19	2,47	2,59	2,61	2,81	3,09	1,35	0,88	2,07
Oropharynx	2,11	2,13	1,29	1,39	1,67	2,03	0,87	0,52	1,46
Nasopharynx	0,17	0,17	0,09	0,44	0	0,18	0,91	0,15	5,48
Hypopharynx	0,25	0,77	0,26	0,7	0,61	0,18	0,88	0,24	3,18
Larynx	0,51	0,6	0,95	0,44	0,7	0,62	1,09	0,46	2,59
Nase und Nasennebenhöhlen und Mittelohr	0,51	0,85	0,52	0,52	0,44	0,88	1,16	0,48	2,78
Speicheldrüsen	0,76	0,77	1,12	0,78	0,79	1,06	1,22	0,59	2,55

### 5.1.6 Primärtherapie

802 Patienten (31,0%) erhielten eine Operation als alleinige therapeutische Maßnahme. 691 Patienten (26,7%) wurden mit einer Kombination aus Operation und Bestrahlung behandelt und 549 Patienten (21,2%) mit einer Kombination aus Operation, Bestrahlung und Chemotherapie. Bei 108 Patienten (4,2%) wurde keine Primärtherapie durchgeführt. Alleinige Bestrahlung, alleinige Chemotherapie sowie andere Kombinationen der einzelnen Therapieverfahren kamen seltener zur Anwendung. Die gesamte Vielfalt an Therapieoptionen zeigt Tabelle 9. Insgesamt erhielten 1505 Patienten (58,2%) eine multimodale Therapie und 971 Patienten (37,6%) eine Monotherapie. Dies zeigt Tabelle 11. Die Wahl der Therapieverfahren in Abhängigkeit vom UICC-Stadium zeigen die Tabellen 10 und 12.

Tabelle 9: Modalitäten der Primärtherapie

Primärtherapie	Häufigkeit	Prozent
keine Primärtherapie	108	4,18
nur OP	802	31,04
nur Chemo	16	0,62
OP und Chemo	29	1,12
nur Bestrahlung	153	5,92
OP und Bestrahlung	691	26,74
Chemo und Bestrahlung	232	8,98
OP, Chemo und Bestrahlung	549	21,25
Chemo und Hormon	1	0,04
Chemo, Hormon und Bestrahlung	2	0,08
OP, Chemo, Hormon und Bestrahlung	1	0,04
<b>Gesamt</b>	<b>2584</b>	<b>100,00</b>

OP=Operation, Chemo=Chemotherapie, Hormon=Hormontherapie

Als Hormontherapie galt die Therapie mit Dexamethason, Octreotid oder Prednisolon.

Tabelle 10: Modalitäten der Primärtherapie in Abhängigkeit vom Stadium

		Stadium				Gesamt
		I	II	III	IV	
<b>Primärtherapie</b>	keine Primärtherapie	2	3	6	56	67
	nur OP	355	136	56	101	648
	nur Chemo	0	0	1	7	8
	OP und Chemo	2	3	1	18	24
	nur Bestrahlung	3	8	7	59	77
	OP und Bestrahlung	73	127	135	247	582
	Chemo und Bestrahlung	1	2	16	177	196
	OP, Chemo und Bestrahlung	9	39	90	357	495
	Chemo, Hormon und Bestrahlung	0	0	0	1	1
<b>Gesamt</b>		<b>445</b>	<b>318</b>	<b>312</b>	<b>1023</b>	<b>2098</b>

OP=Operation, Chemo=Chemotherapie, Hormon=Hormontherapie (siehe oben)

Tabelle 11: Kategoriale Primärtherapie

Primärtherapie	Häufigkeit	Prozent
keine	108	4,2
Monotherapie	971	37,6
multimodale Therapie	1505	58,2
<b>Gesamt</b>	<b>2584</b>	<b>100,0</b>

Tabelle 12: Kategoriale Primärtherapie in Abhängigkeit vom Stadium

		Stadium				Gesamt
		I	II	III	IV	
Primärtherapie	keine	2	3	6	56	67
	Monotherapie	358	144	64	167	733
	multimodale Therapie	85	171	242	800	1298
Gesamt		445	318	312	1023	2098

### 5.1.7 Ausbreitung des Primärtumors (T-Stadium)

Bei Diagnosestellung fand sich bei 626 Patienten (24,2%) ein Stadium T1. Ein Stadium T2 bei 604 Patienten (23,4%) und ein Stadium T3 bei 391 Patienten (15,1%). Einen lokal weit fortgeschrittenen Befund im Stadium T4 gab es bei 620 Patienten (24,0%). Veranschaulicht wird dies in Tabelle 13.

Tabelle 13: Ausbreitung des Primärtumors (T-Stadium)

T-Stadium		Häufigkeit	Prozent
Gültig	0	11	0,4
	1	626	24,2
	2	604	23,4
	3	391	15,1
	4	620	24,0
	Gesamt	2252	87,2
Fehlend	System	332	12,8
Gesamt		2584	100,0

### 5.1.8 Regionale Lymphknotenmetastasen (N-Stadium)

Bei 1094 Patienten (42,3%) lagen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine regionären Lymphknotenmetastasen vor. Eine lymphonoduläre Filialisierung im Stadium N1 fand sich bei 225 Patienten (8,7%), im Stadium N2 bei 840 Patienten (32,5%) und im Stadium N3 bei 84 Patienten (3,3%). Die meisten Patienten mit Tumoren im Stadium T1 hatten noch keine Lymphknotenmetastasen ausgebildet (insgesamt 439), allerdings 58 Patienten ein Stadium N1, 109 Patienten ein Stadium N2 und 6 Patienten ein Stadium N3. Je weiter der Primärtumor ausgedehnt war, desto fortgeschrittener war auch die lymphonoduläre Metastasierung. Dies zeigt Tabelle 14.

Tabelle 14: Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit vom T-Stadium

		N-Stadium				Gesamt
		0	1	2	3	
<b>T-Stadium</b>	0	5	0	4	0	9
	1	439	58	109	6	612
	2	310	70	201	13	594
	3	153	35	183	7	378
	4	142	62	340	58	602
<b>Gesamt</b>		1049	225	837	84	2195

### 5.1.9 Fernmetastasen (M-Stadium)

Ein Stadium M1 stellte man zum Diagnosezeitpunkt bei insgesamt 104 Patienten (4,0%) fest. Bei einigen Patienten lagen mehrere Metastasen in verschiedenen Lokalisationen vor. Pulmonale Metastasen fanden sich zum Diagnosezeitpunkt bei 66 Patienten, Lymphknotenmetastasen bei 17 Patienten, Knochenmetastasen bei 15 Patienten, Lebermetastasen bei 11 Patienten, Nebennierenmetastasen bei 3 Patienten und Metastasen der Pleura und des Gehirns bei jeweils 2 Patienten. Des Weiteren gab es sieben Metastasen in anderen Lokalisationen. Fernmetastasen fanden sich im Krankheitsverlauf bei insgesamt 366 Patienten. Da bei einigen Patienten mehrere Metastasen in verschiedenen Lokalisationen festgestellt wurden, ergaben sich insgesamt 493 Metastasen. Am häufigsten lagen Metastasen in der Lunge (191 Patienten, 7,4%) vor, gefolgt von ossären Metastasen (71 Patienten, 2,7%), Seltener wurden Metastasen in Lymphknoten, Leber, Haut, Gehirn, Pleura, Nebenniere und Peritoneum beobachtet.

### 5.1.10 UICC-Stadium

Die meisten Tumoren (1023 Patienten, 39,6%) wurden erst im Stadium IV entdeckt. Bei 442 Patienten (17,1%) war das Tumorstadium unbekannt. Eine Übersicht über die diagnostizierten Tumorstadien gibt Tabelle 15. Bei den Tumoren, welche vorwiegend in den frühen Stadien I und II diagnostiziert wurden, handelte es sich um Tumoren der Lippe und des Larynx. Die übrigen Tumorlokalisationen wurden vorwiegend erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Die Verteilung der UICC-Stadien auf die Tumorlokalisationen zeigt Tabelle 16.

Tabelle 15: Verteilung der Tumorstadien

Stadium	Häufigkeit	Prozent
0	44	1,7
I	445	17,2
II	318	12,3
III	312	12,1
IV	1023	39,6
unbekannt	442	17,1
<b>Gesamt</b>	<b>2584</b>	<b>100,0</b>

Tabelle 16: Verteilung der UICC-Stadien auf die Tumorlokalisationen

	0	I	II	III	IV	unbekannt	<b>Gesamt</b>
Lippe	0	44	12	1	0	11	68
Mundhöhle	10	153	125	79	240	100	707
Oropharynx	5	61	50	83	403	142	744
Nasopharynx	0	0	8	9	13	13	43
Hypopharynx	0	2	13	32	198	28	273
Larynx	29	143	76	72	98	63	481
Nase und Nasen- nebenhöhlen und Mittelohr	0	9	12	18	29	45	113
Speicheldrüsen	0	33	22	18	42	40	155
<b>Gesamt</b>	<b>44</b>	<b>445</b>	<b>318</b>	<b>312</b>	<b>1023</b>	<b>442</b>	<b>2584</b>

### 5.1.11 Histologie

Die meisten der Kopf-Hals-Tumoren waren histologisch Plattenepithelkarzinome (2237 Patienten, 86,6%). Wesentlich seltener wurde die Diagnose eines Adenokarzinoms gestellt (150 Patienten, 5,8%). Bei 197 Patienten (7,6%) lagen andere Tumorentitäten als die bereits genannten vor.

### 5.1.12 Nachbeobachtungszeitraum

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 23,00 Monate (95% Konfidenzintervall: 22,00-24,00 Monate). Für noch lebende Patienten lag die mediane Nachbeobachtungszeit bei 30,00 Monaten (95% Konfidenzintervall: 28,00-32,00 Monate).

Während des Nachbeobachtungszeitraumes starben insgesamt 938 Patienten (36,3%), davon 292 Patienten mit Rezidiv und 646 ohne Rezidiv. Des Weiteren waren am Ende des Nachbeobachtungszeitraumes noch 1646 Patienten am Leben (63,7%), davon 242 mit Rezidiv und 1404 ohne Rezidiv.

534 (20,7%) der insgesamt 2584 Patienten erlitten im Nachbeobachtungszeitraum ein Rezidiv, davon 377 Patienten ein Lokalrezidiv und bei 157 Patienten traten Fernmetastasen auf. 2050 Patienten erlitten kein Rezidiv.

## **5.2 Univariate Analyse der Einflussfaktoren auf das Überleben**

### **5.2.1 Gesamtüberleben**

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug für das Gesamtkollektiv 51,5%.

#### **5.2.1.1 Geschlecht**

Weibliche Patienten zeigten mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 60,5 % ein signifikant besseres Überleben als männliche Patienten, bei denen die 5-Jahres-Überlebensrate bei 49,2% lag ( $p < 0,0001$ ).

#### **5.2.1.2 Alter**

Beim Vergleich der Überlebensraten ergab sich eine signifikant bessere 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten unter 60 Jahren. Diese lag für unter 60jährige bei 58,2% und für über 60jährige bei 44,6% ( $p < 0,0001$ ).

#### **5.2.1.3 Therapie**

Patienten, welche als therapeutische Maßnahme eine Operation erhielten, hatten ein signifikant besseres 5-Jahres-Überleben als Patienten, die keine Operation erhielten (58,0% vs. 22,9%,  $p < 0,0001$ ). Dies veranschaulichen die in Abbildung 1 dargestellten Kaplan-Meier-Kurven. Allerdings lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten, die bestrahlt wurden signifikant unter der von Patienten, die nicht bestrahlt wurden (48,7% vs. 56,8%,  $p = 0,006666$ ). Ähnliches zeigte sich beim Vergleich der Überlebensraten von Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, mit Patienten, die diese Therapie nicht erhielten. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei Patienten ohne Chemotherapie bei 57,1% und bei Patienten mit Chemotherapie bei 40,3%. Der Unterschied war signifikant mit  $p < 0,0001$ . Verglich man das Überleben hinsichtlich des Therapiekonzepts, wobei hier nach Monotherapie, Multimodaltherapie und keiner Therapie unterschieden wurde, so zeigte sich Folgendes: Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit Monotherapie lag bei 58,2%, für Patienten mit multimodaler Therapie bei 49,9% und für Patienten ohne Therapie bei 12,7%. Die Unterschiede in den Überlebenskurven waren jeweils statistisch signifikant.



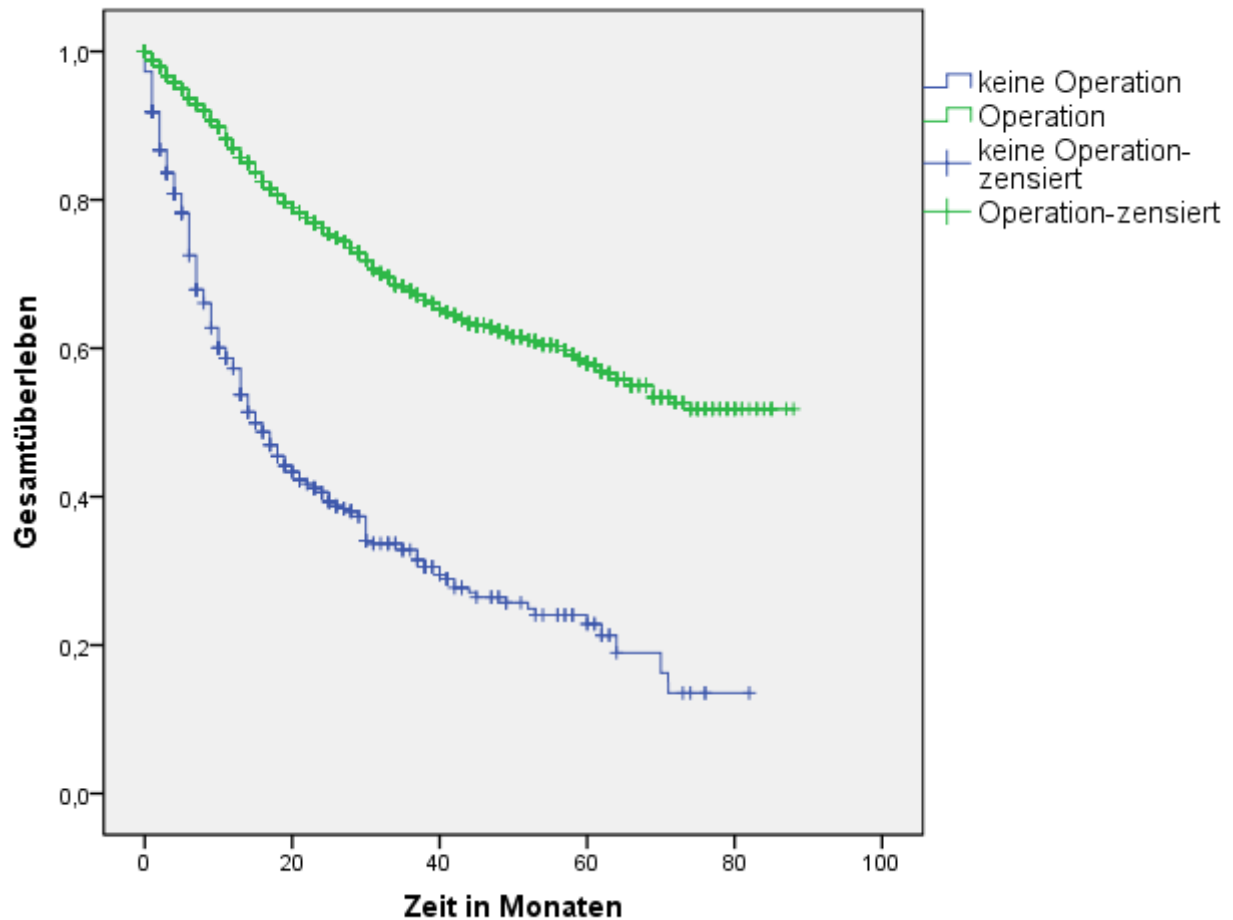


Abbildung 1: Gesamtüberleben mit/ohne Operation

#### 5.2.1.4 T-Stadium

Ein T-Stadium T1 oder T2 hatte eine 5-Jahres-Überlebensrate von 66,3%. Diese war signifikant verschieden von der des T-Stadiums T3 oder T4, welche bei 35,7% lag ( $p < 0,0001$ ). Auch wenn man die Überlebensraten der vier T-Stadien jeweils miteinander verglich, zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede. Die 5-Jahres-Überlebensrate für das Stadium T1 war 76,3%, für T2 56,1%, für T3 47,1% und für T4 28,4%. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven zeigt Abbildung 2.

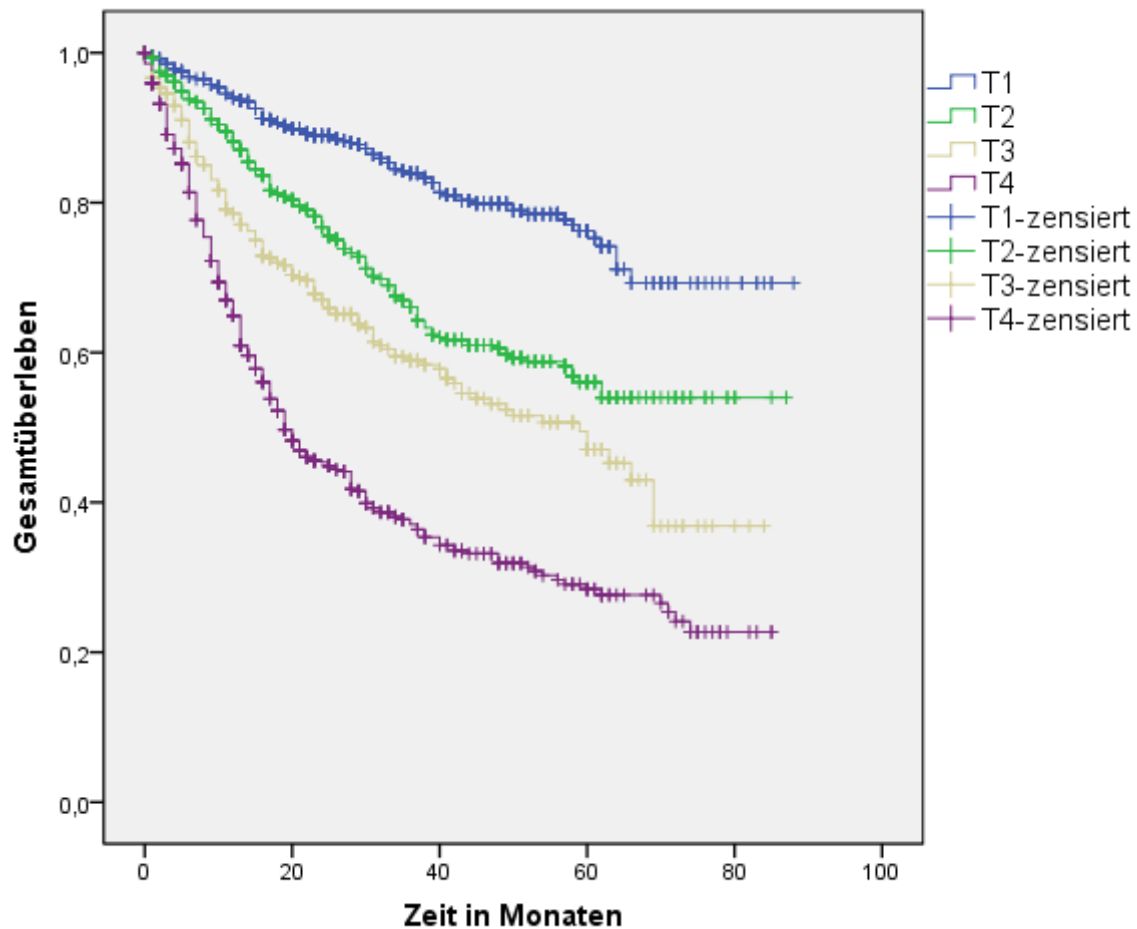


Abbildung 2: Gesamtüberleben in Bezug auf das T-Stadium

### 5.2.1.5 N-Stadium

Betrachtete man die Überlebensraten des Stadiums N0 im Vergleich zu höheren N-Stadien (N+), so zeigte sich, dass die 5-Jahres-Überlebensrate des Stadiums N0 mit 65,5% signifikant höher war als die des Stadiums N+, welche bei 42,0% lag ( $p < 0,0001$ ). Beim Vergleich der einzelnen N-Stadien untereinander, welcher durch Abbildung 3 veranschaulicht wird, war lediglich der Unterschied zwischen Stadium N1 und N2 nicht statistisch signifikant. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 65,5% im Stadium N0, bei 45,4% im Stadium N1, bei 43,2% im Stadium N2 und bei 24,3% im Stadium N3.

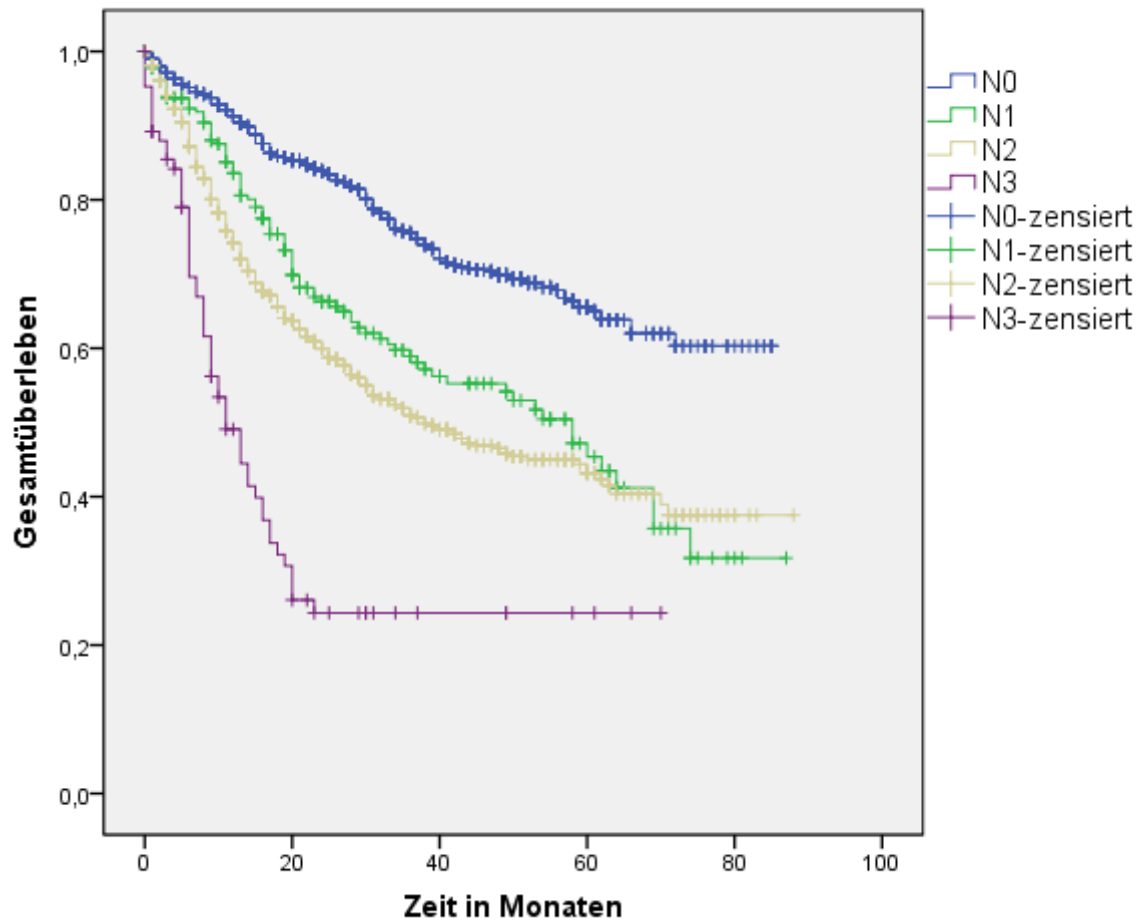


Abbildung 3: Gesamtüberleben in Bezug auf das N-Stadium

### 5.2.1.6 M-Stadium

Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnose noch keine Fernmetastasen vorlagen (Stadium M0), hatten mit 57,7% eine signifikant bessere 5-Jahres-Überlebensrate als Patienten mit Fernmetastasen. Hier lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 12,8% ( $p < 0,0001$ ). Illustriert wird dies durch Abbildung 4.

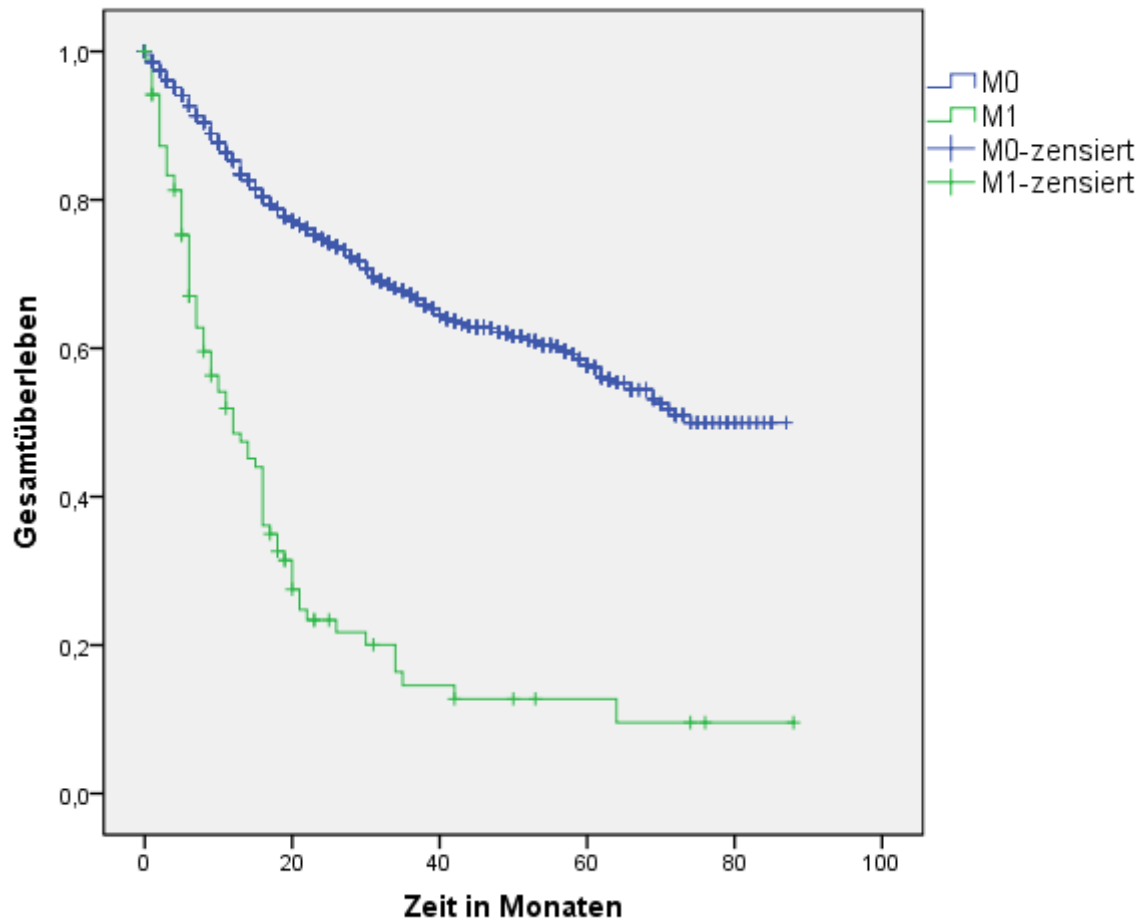


Abbildung 4: Gesamtüberleben in Bezug auf das M-Stadium

### 5.2.1.7 UICC-Stadium

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug für das Stadium I 81,5%, für das Stadium II 58,3%, für das Stadium III 54,9% und für das Stadium IV 41,0%. Die Unterschiede waren bis auf den Vergleich von Stadium II mit Stadium III statistisch signifikant. Zur Veranschaulichung dient Abbildung 5.

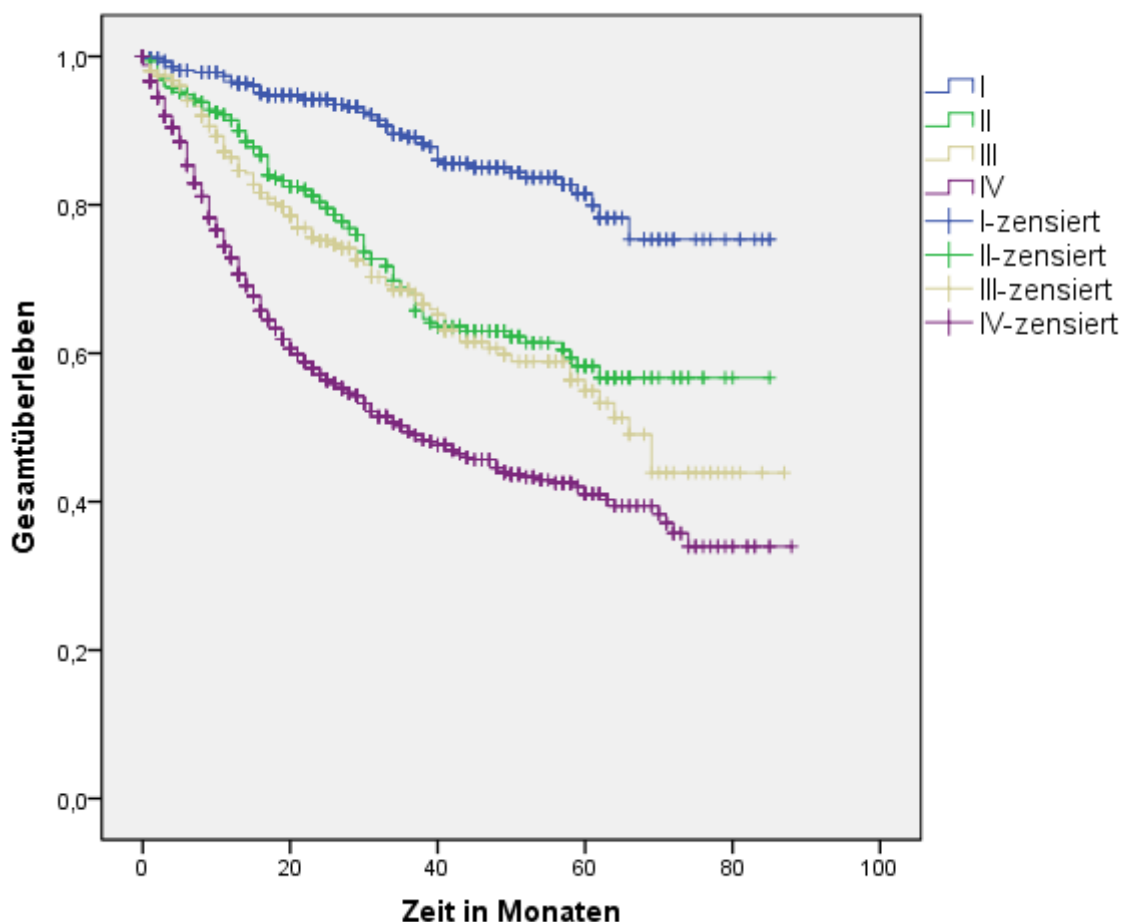


Abbildung 5: Gesamtüberleben in Bezug auf das UICC-Stadium

#### 5.2.1.8 Rezidiv

Erlitten Patienten kein Rezidiv im Krankheitsverlauf, so war die 5-Jahres-Überlebensrate mit 58,8% signifikant höher als die von Patienten, welche ein Rezidiv erlitten (29,0%,  $p < 0,0001$ ).

#### 5.2.1.9 Lokalisationen

Die 5-Jahres-Überlebensraten der einzelnen Lokalisationen zeigt Tabelle 17 und die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Abbildung 6. Hierbei zeigte sich, dass die 5-Jahres-Überlebensrate am höchsten bei Tumoren der Lippe war (67,4%), gefolgt von Tumoren des Larynx (58,7%). Die schlechteste 5-Jahres-Überlebensrate hatten Tumoren des Hypopharynx (36,8%). Aufgrund des ähnlichen und nahe beieinander liegenden Kurvenverlaufs wurden zur Analyse, ob die Unterschiede der Überlebenskurven signifikant waren, die Lokalisationen Nase, Nasennebenhöhle, Mittelohr,

Nasopharynx und Speicheldrüsen zusammengefasst. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigt Tabelle 18.

Tabelle 17: 5-Jahres-Überlebensrate der Kopf-Hals-Tumoren für das Gesamtüberleben

<b>Lokalisationen</b>	<b>5-Jahres-Überlebensrate</b>
Lippe	67,4%
Mundhöhle	53,2%
Oropharynx	49,8%
Nasopharynx	49,1%
Hypopharynx	36,8%
Larynx	58,7%
Nase, Nasennebenhöhlen und Mittelohr	46,8%
Speicheldrüsen	55,7%

Tabelle 18: Vergleich des Gesamtüberlebens der einzelnen Lokalisationen

	<b>Lippe</b>	<b>Mundhöhle</b>	<b>Oropharynx</b>	<b>Larynx</b>	<b>Hypopharynx</b>	<b>Nase, Nasennebenhöhlen, Mittelohr, Nasopharynx, Speicheldrüsen</b>
<b>Lippe</b>	X	0,001669	0,000286	0,019358	<0,0001	0,001692
<b>Mundhöhle</b>	0,001669	X	0,101776	0,008203	<0,0001	0,911616
<b>Oropharynx</b>	0,000286	0,101776	X	<0,0001	<0,0001	0,259934
<b>Larynx</b>	0,019358	0,008203	<0,0001	X	<0,0001	0,018772
<b>Hypopharynx</b>	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	X	<0,0001
<b>Nase, Nasennebenhöhlen, Mittelohr, Nasopharynx, Speicheldrüsen</b>	0,001692	0,911616	0,259934	0,018772	<0,0001	X

Signifikante p-Werte sind hervorgehoben

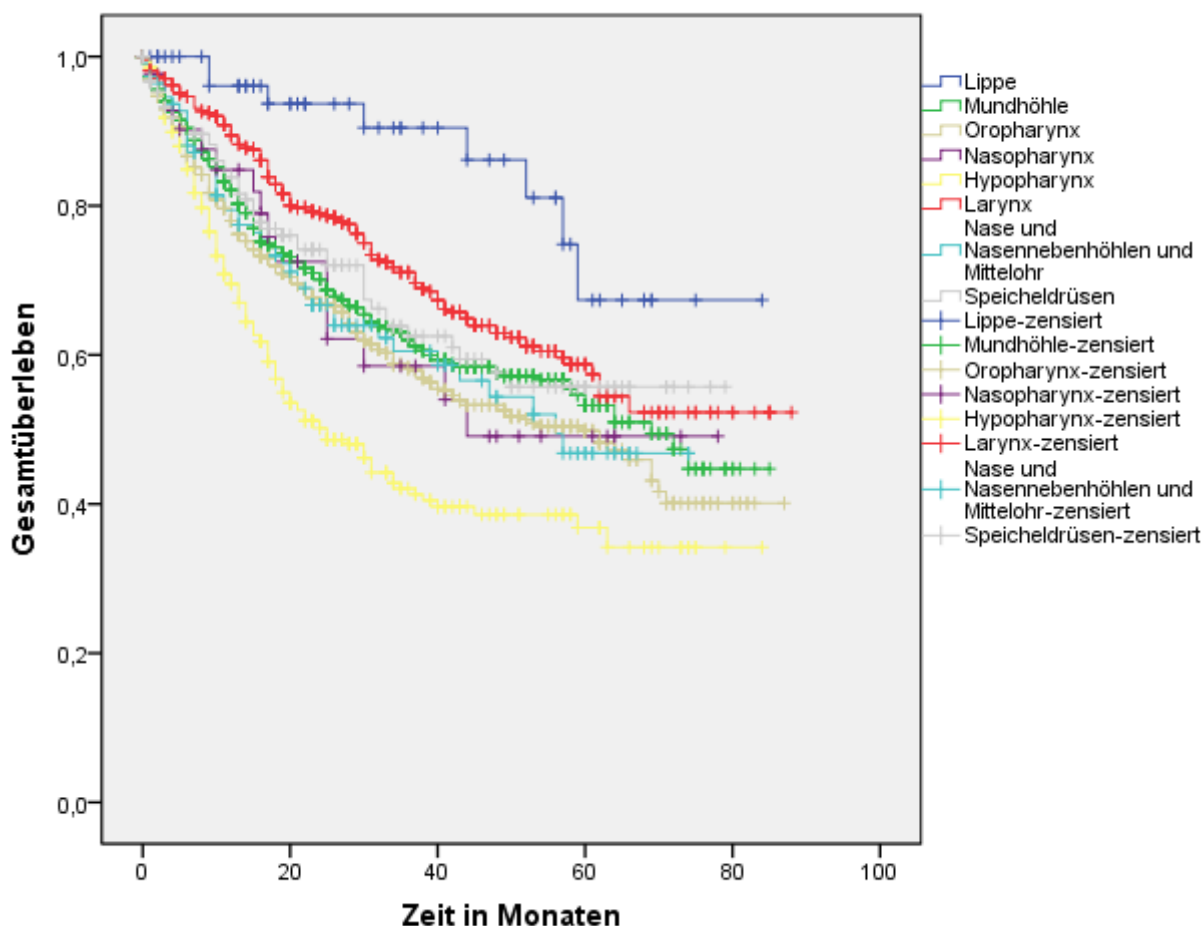


Abbildung 6: Gesamtüberleben in Bezug auf die Tumorlokalisationen

## 5.2.2 Rezidivfreies Überleben

Die 5-Jahres-rezidivfreie Überlebensrate betrug im Gesamtkollektiv 67,7%.

### 5.2.2.1 Geschlecht

Die Rate für das rezidivfreie Überleben betrug nach fünf Jahren 66,7% bei Männern und 71,7% bei Frauen. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p=0,002447$ ).

### 5.2.2.2 Alter

Zur Analyse der Überlebenskurven für das rezidivfreie Überleben bezüglich des Alters wurden wiederum Patienten unterhalb des medianen Alters von 60 Jahren mit Patienten oberhalb des medianen Alters verglichen. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag für die unter 60jährigen bei 67,2% und für die über 60jährigen bei 68,2%. Die Unterschiede der Überlebenskurven waren nicht statistisch signifikant ( $p=0,334827$ ).

### 5.2.2.3 Therapie

Der Vergleich der Kurven für das rezidivfreie Überleben bei Patienten, die operiert wurden und Patienten, die nicht operiert wurden, zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,063603$ ). Die 5-Jahres-Überlebensrate lag für Patienten ohne Operation bei 68,8% und für Patienten, die operiert wurden, bei 67,3%. Allerdings zeigte sich ein signifikant besseres 5-Jahres-Überleben bei Patienten, die nicht bestrahlt wurden, im Vergleich zu denen, die bestrahlt wurden (71,5% vs. 65,9%,  $p<0,0001$ ). Ähnlich stellte sich die Situation bei der Betrachtung von Chemotherapie dar. Patienten ohne eine solche Therapie hatten eine signifikant höhere rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate als Patienten, die eine solche Therapie erhielten (73,5% vs. 56,4%,  $p<0,0001$ ). Hinsichtlich der Therapiekonzepte Monotherapie, Multimodaltherapie und keine Therapie zeigte sich Folgendes: Die 5-Jahres-Überlebensrate ohne Therapie lag bei 71,7%, mit Monotherapie bei 73,4% und mit multimodaler Therapie bei 64,4%. Lediglich der Unterschied zwischen Mono- und Multimodaltherapie im rezidivfreien Überleben war signifikant ( $p<0,0001$ ).

### 5.2.2.4 T-Stadium

Die Stadien T1 und T2 zeigten ein signifikant besseres rezidivfreies 5-Jahres-Überleben als die Stadien T3 und T4 (72,4% vs. 59,2%,  $p<0,0001$ ). Die 5-Jahres-Überlebensraten für die einzelnen T-Stadien betrugen 76,6% im Stadium T1, 67,7% im Stadium T2, 61,4% im Stadium T3 und 57,2% im Stadium T4. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 7 dargestellt. Beim Vergleich der einzelnen Überlebenskurven untereinander war lediglich das rezidivfreie Überleben von Stadium T3 im Vergleich zu Stadium T4 nicht statistisch signifikant unterschiedlich.



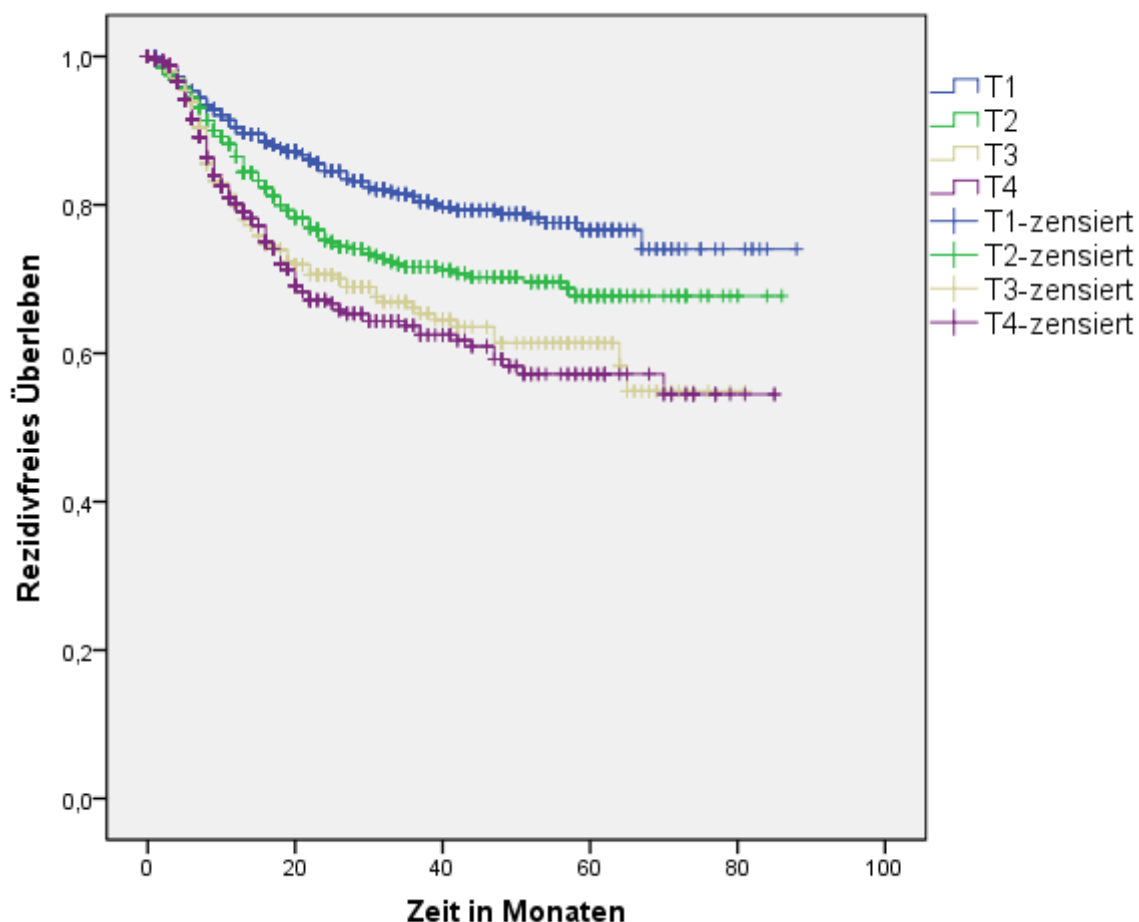


Abbildung 7: Rezidivfreies Überleben in Bezug auf das T-Stadium

#### 5.2.2.5 N-Stadium

Patienten ohne regionäre Lymphknotenmetastasen (Stadium N0) zeigten ein statistisch signifikant besseres rezidivfreies 5-Jahres-Überleben von 71,5% als Patienten mit lymphonodulärer Metastasierung (Stadium N+). Hier betrug die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate 62,7% ( $p < 0,0001$ ). Verdeutlicht wird dies durch Abbildung 8. Die jeweiligen rezidivfreien 5-Jahres-Überlebensraten lagen im Stadium N1 bei 60,4%, im Stadium N2 bei 63,5% und im Stadium N3 bei 70,6%. Signifikante Unterschiede im rezidivfreien Überleben gab es zwischen Stadium N0 und N1 und zwischen Stadium N0 und N2.

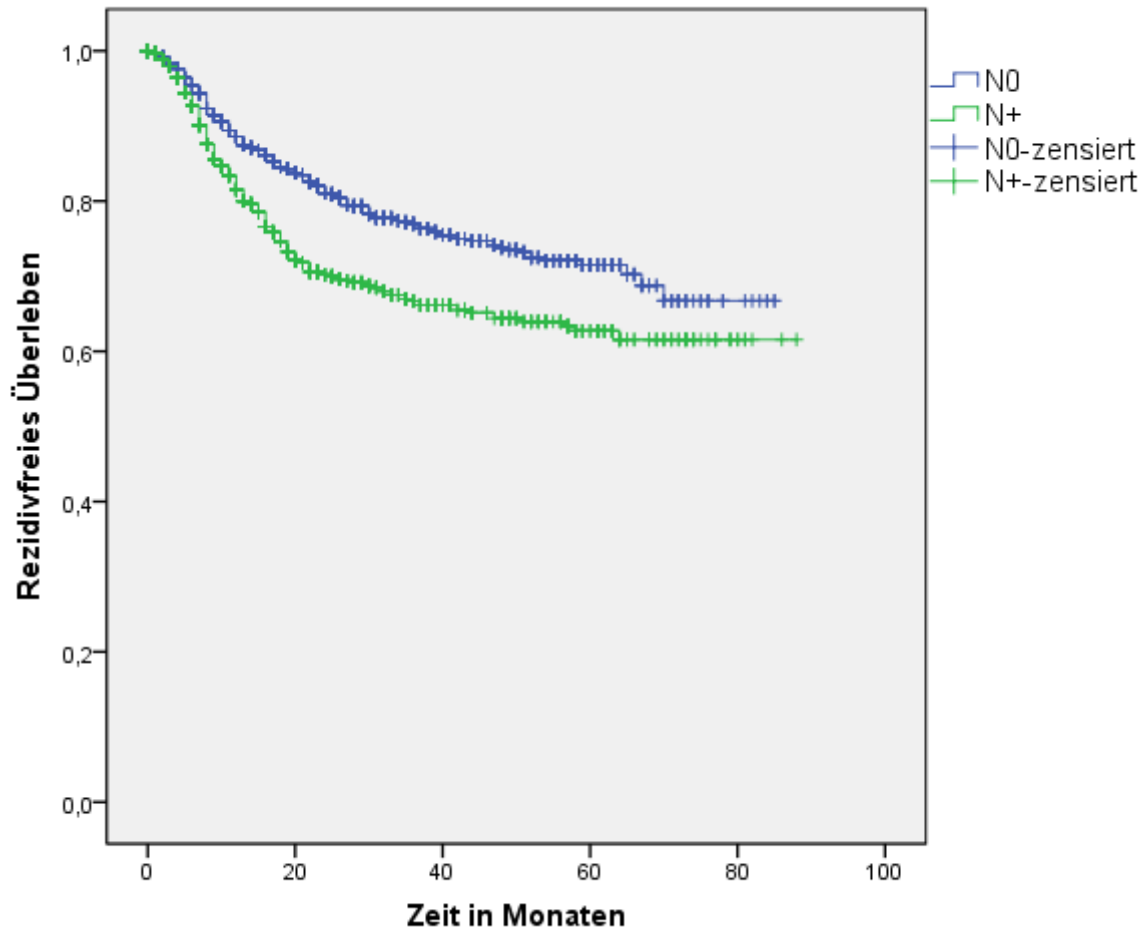


Abbildung 8: Rezidivfreies Überleben in Bezug auf das N-Stadium

#### 5.2.2.6 M-Stadium

Das rezidivfreie Überleben von Patienten ohne distante Metastasierung war nicht statistisch signifikant besser als das von Patienten ohne Fernmetastasierung ( $p=0,154276$ ). Die 5-Jahres-Überlebensraten lagen bei 68,0% ohne Metastasen und bei 58,2% mit Metastasen.

#### 5.2.2.7 UICC-Stadium

Die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate betrug im Stadium I 77,2%, im Stadium II 70,0%, im Stadium III 68,7% und im Stadium IV 62,1%. Beim jeweiligen Vergleich der Stadien untereinander zeigte sich, dass das Überleben von Stadium I im Vergleich zu Stadium II, III und IV jeweils signifikant besser war. Außerdem war das Überleben von Stadium III statistisch signifikant höher als das von Stadium IV.

### 5.2.2.8 Lokalisationen

Das rezidivfreie Überleben nach 5 Jahren für die einzelnen Tumorlokalisationen zeigt Tabelle 19. Das beste rezidivfreie 5-Jahres-Überleben zeigten Tumoren des Nasopharynx (88,6%), gefolgt von Tumoren der Lippe (74,6%). Die schlechteste 5-Jahres-Überlebensrate wiesen Tumoren der Nase, Nasennebenhöhle und des Mittelohrs (48,3%) auf. Zum Vergleich der einzelnen Kurven untereinander wurden wiederum die Lokalisationen Nase, Nasennebenhöhle, Mittelohr, Nasopharynx und Speicheldrüsen zusammengefasst. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im rezidivfreien Überleben der einzelnen Lokalisationen untereinander.

Tabelle 19: 5-Jahres-Überlebensraten der Kopf-Hals-Tumoren für das rezidivfreie Überleben

<b>Lokalisationen</b>	<b>5-Jahres-rezidivfrei Überlebensrate</b>
Lippe	74,6%
Mundhöhle	64,7%
Oropharynx	70,0%
Nasopharynx	88,6%
Hypopharynx	63,3%
Larynx	71,6%
Nase, Nasennebenhöhle und Mittelohr	48,3%
Speicheldrüsen	68,5%

## 5.3 Multivariate Analyse

### 5.3.1 Gesamtüberleben

In der multivariaten Regressionsanalyse nach Cox für das Gesamtüberleben ergaben sich folgende statistisch signifikante prognostische Parameter, welche in Tabelle 20 dargestellt sind.

Tabelle 20: Multivariate Analyse für das Gesamtüberleben

<b>Faktor</b>	<b>Hazard Ratio</b>	<b>95%-Konfidenzintervall</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Geschlecht</b>			
weiblich	1		
männlich	1,481	1,241-1,768	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Alter</b>			
<60	1		
>60	1,511	1,328-1,720	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Operation</b>			
nein	1		
ja	0,305	0,266-0,350	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Bestrahlung</b>			
nein	1		
ja	1,209	1,053-1,388	<b>0,007140</b>
<b>Chemotherapie</b>			
nein	1		
ja	1,555	1,365-1,771	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Primärtherapie</b>			
keine	1		
Monotherapie	0,148	0,114-0,192	<b>&lt;0,0001</b>
Multimodaltherapie	0,183	0,143-0,235	<b>&lt;0,0001</b>
<b>T-Stadium</b>			
T1	1		
T2	2,101	1,652-2,671	<b>&lt;0,0001</b>
T3	2,940	2,289-3,777	<b>&lt;0,0001</b>
T4	5,376	4,313-6,702	<b>&lt;0,0001</b>
<b>N-Stadium</b>			
N0	1		
N1	1,923	1,517-2,436	<b>&lt;0,0001</b>
N2	2,342	1,998-2,746	<b>&lt;0,0001</b>
N3	5,646	4,212-7,567	<b>&lt;0,0001</b>
<b>M-Stadium</b>			
M0	1		
M1	4,365	3,441-5,536	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Lokalisationen</b>			
Lippe	1		
Mundhöhle	2,925	1,446-5,915	<b>0,002824</b>
Oropharynx	3,368	1,668-6,798	<b>0,000704</b>
Larynx	2,231	1,095-4,546	<b>0,027146</b>
Hypopharynx	5,084	2,493-10,368	<b>&lt;0,0001</b>
Nase, Nasennebenhöhle, Mittelohr, Nasopharynx, Speicheldrüsen	2,965	1,446-6,078	<b>0,003010</b>

Signifikante p-Werte sind hervorgehoben

Das relative Risiko männlicher Patienten für das Gesamtüberleben war 1,481-fach höher als für Frauen. Somit war das männliche Geschlecht ein negativer Risikofaktor. Weitere negative Risikofaktoren für das Gesamtüberleben waren ein Alter von über 60 Jahren (relatives Risiko=1,511), Fernmetastasen (relatives Risiko=4,365), Bestrahlung (relatives Risiko=1,209) und Chemotherapie (relatives Risiko=1,555). Ein guter prognostischer Faktor war dagegen eine Therapie mit Operation. Hier lag das relative Risiko bei 0,305. Bezüglich der Primärtherapie lag das relative Risiko von Monotherapie im Vergleich zu keiner Therapie bei 0,148 und von Multimodaltherapie zu keiner Therapie bei 0,183. Betrachtete man das T-Stadium, so stieg das relative Risiko mit der Ausbreitung des Primärtumors. Das Risiko war im Stadium T2 2,101mal so hoch wie im Stadium T1. Im Stadium T3 2,940mal so hoch und im Stadium T4 5,376mal so hoch. Ähnliches zeigte sich bei der Betrachtung des N-Stadiums. Hier betrug das relative Risiko gegenüber dem Stadium N0 im Stadium N1 1,923, im Stadium N2 2,342 und im Stadium N3 5,646. Bezüglich der Tumorlokalisationen zeigten alle Lokalisationen ein signifikant schlechteres Überleben im Vergleich zu Tumoren der Lippe.

### **5.3.2 Rezidivfreies Überleben**

Zu den statistisch signifikanten prognostischen Parametern für das rezidivfreie Überleben, welche Tabelle 21 zeigt, gehörte das Geschlecht. Das relative Risiko lag für männliche Patienten bei 1,421.

Tabelle 21: Multivariate Analyse für das rezidivfreie Überleben

Faktor	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
<b>Geschlecht</b>			
weiblich	1		
männlich	1,421	1,129-1,788	<b>0,002725</b>
<b>Alter</b>			
<60	1		
>60	0,920	0,775-1,091	0,337757
<b>Operation</b>			
nein	1		
ja	1,290	0,983-1,692	0,065940
<b>Bestrahlung</b>			
nein	1		
ja	1,521	1,255-1,844	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Chemotherapie</b>			
nein	1		
ja	2,053	1,732-2,434	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Primärtherapie</b>			
keine	1		
Monotherapie	1,216	0,450-3,287	0,700229
Multimodaltherapie	2,165	0,808-5,798	0,124512
<b>T-Stadium</b>			
T1	1		
T2	1,512	1,170-1,954	<b>0,001576</b>
T3	2,030	1,543-2,670	<b>&lt;0,0001</b>
T4	2,195	1,703-2,829	<b>&lt;0,0001</b>
<b>N-Stadium</b>			
N0	1		
N1	1,469	1,099-1,964	<b>0,009359</b>
N2	1,545	1,274-1,874	<b>&lt;0,0001</b>
N3	1,515	0,864-2,654	0,146854
<b>M-Stadium</b>			
M0	1		
M1	1,405	0,876-2,253	0,158868
<b>Lokalisationen</b>			
Lippe	1		
Mundhöhle	2,066	1,017-4,200	<b>0,04494</b>
Oropharynx	1,603	0,786-3,268	0,19436
Larynx	1,479	0,719-3,044	0,287472
Hypopharynx	2,159	1,032-4,515	<b>0,040955</b>
Nase, Nasennebenhöhle, Mittelohr, Nasopharynx, Speicheldrüsen	1,707	0,817-3,565	0,154597

Signifikante p-Werte sind hervorgehoben

Weitere statistisch signifikante negative Einflussfaktoren waren Lymphknotenmetastasen (relatives Risiko=1,527), Radiatio (relatives Risiko=1,521) und Chemotherapie (relatives Risiko=2,053). Je höher das T-Stadium war, desto höher war das relative Risiko gegenüber dem Stadium T1. Es betrug im Stadium T2 1,512, im Stadium T3 2,030 und im Stadium T4 2,195. Betrachtete man das N-Stadium, so war das relative Risiko von N1 und N2 statistisch signifikant höher als das von N0. Bezüglich der Lokalisationen war das rezidivfreie Überleben der Tumoren von Mundhöhle, Hypopharynx und Nase, Nasennebenhöhle, Mittelohr, Nasopharynx und Speicheldrüsen statistisch signifikant schlechter als das von Tumoren der Lippe. Im Gegensatz zum Gesamtüberleben hatten die Parameter Alter, M-Stadium, Operation und Primärtherapie keine statistisch signifikante prognostische Bedeutung.

## 6 Diskussion

### 6.1 Einleitung

Die Patienten erkrankten am häufigsten an Oropharynx Tumoren, gefolgt von Tumoren der Mundhöhle und des Larynx. Im betrachteten Zeitraum gab es bei Männern einen Anstieg der Inzidenz von Tumoren der Nase, der Nasennebenhöhlen und des Mittelohrs. Im Übrigen blieben die Inzidenzen konstant. Die meisten Tumoren wurden erst im Stadium IV entdeckt. Die häufigste Therapieform war eine multimodale Therapie bestehend aus Operation, Chemotherapie und/oder Bestrahlung. Die beste 5-Jahres-Überlebensrate für das Gesamtüberleben zeigten Tumoren der Lippe, gefolgt von Larynx Tumoren, die schlechteste zeigten Hypopharynx Tumoren. Negative Risikofaktoren für das Gesamtüberleben waren das männliche Geschlecht, ein Alter >60 Jahre, ein hohes T-Stadium, Lymphknotenbefall, Fernmetastasen und Bestrahlung oder Chemotherapie.

### 6.2 Geschlechts-/Altersverteilung

Bei den insgesamt 2584 Patienten im Zeitraum von 2006 bis 2011 in Thüringen lag das Verhältnis männlicher zu weiblicher Patienten bei ca. 4,0:1 (2063 männlich und 521 weiblich). Frauen erkrankten am häufigsten im Alter von 70-79 Jahren und Männer im Alter von 50-59 Jahren. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung lag bei  $60 \pm 11,7$  Jahren, der Median bei 60 Jahren. Das mediane Alter in Thüringen für den Zeitraum 1996-2005 war ebenfalls 60 Jahre. Das Geschlechterverhältnis zeigte mit 4,2:1 einen geringfügig höheren Anteil männlicher Patienten (Guntinas-Lichius et al. 2010). In einer anderen deutschen Arbeit aus Rheinland-Pfalz zeigte sich ein etwas geringeres Geschlechterverhältnis (3,5:1) sowie ein etwas höheres medianes Alter (Männer: 63 Jahre, Frauen: 64 Jahre) (Bayer et al. 2014). In der internationalen Literatur war die Männerdominanz häufig nicht so ausgeprägt; in den USA 2,4:1 (Pulte und Brenner 2010) und in Kanada 2,6:1 (Johnson-Obaseki et al. 2012). Jedoch ist den genannten Arbeiten gemeinsam, dass Männer häufiger an Kopf-Hals-Tumoren erkrankten als Frauen. Ein Grund für dieses Verhältnis ist die Tatsache, dass Männer häufiger rauchen als Frauen. In den Jahren 1984-1986 rauchten in Deutschland 41,6% der Männer und 26,7% der Frauen. Diese Daten stammen jedoch aus den alten Bundesländern, sodass diese nur eingeschränkt auf die Thüringer Population zu beziehen sind. Eine gesamtdeutsche Analyse für die Jahre 1990-1992 ergab, dass 39,0% der Männer und 27,5% der Frauen rauchten (Lampert und Burger 2005). In den USA rauchten im Jahr 1990



schätzungsweise 28,4% der Männer und 22,8% der Frauen (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00016738.htm>), in Kanada 31% der Männer und 28% der Frauen (<http://www.smoke-free.ca/factsheets/pdf/prevalence.pdf>). In Deutschland rauchten somit im Verhältnis mehr Männer als Frauen, was eine Erklärungsmöglichkeit für die Männerdominanz bei Kopf-Hals-Tumoren ist.

Bezogen auf das Gesamtüberleben zeigten Frauen eine signifikant höhere 5-Jahres-Überlebensrate als Männer (60,5% bzw. 49,2%). Weiterhin stellte das männliche Geschlecht einen negativen Risikofaktor für das Gesamtüberleben dar. Zu diesem Ergebnis kamen auch andere Studien (Tiwana et al. 2014, Guntinas-Lichius et al. 2010). Ähnliches ergab sich für das rezidivfreie Überleben. Hier lag die 5-Jahres-Rate für Frauen bei 71,7% und damit signifikant über der der Männer (66,7%) und das männliche Geschlecht war ein negativer Risikofaktor für das rezidivfreie Überleben. Als Ursache für die Unterschiede im Überleben von Männern und Frauen vermuten Roberts et al., dass unterschiedliche Patienten- und Krankheitscharakteristika bei Männern und Frauen vorliegen und sie unterschiedlich behandelt werden. Die Arbeit zeigte in einer matched-pair-Analyse, dass es keinen signifikanten Unterschied im Gesamt-, rezidivfreien- und krankheitsspezifischen Überleben von Männern und Frauen gab, wenn die Prognosefaktoren wie z.B. T- und N-Stadium und die Behandlung übereinstimmten (Roberts et al. 2010). Ob diese Aussage auch für die aktuelle Arbeit gilt, kann nicht beurteilt werden, da die Überlebensraten unterschiedlicher Stadien oder auch Therapien nicht geschlechtergetrennt betrachtet wurden.

Patienten, welche jünger waren als das mediane Alter von 60 Jahren, zeigten ein signifikant höheres 5-Jahres-Gesamtüberleben als ältere Patienten (58,2% bzw. 44,6%). Des Weiteren stellte ein Alter über 60 Jahre einen negativen Risikofaktor für das Gesamtüberleben dar. Dies zeigte auch die Thüringer Studie von 1996 bis 2005 (Guntinas-Lichius et al. 2010). Für das rezidivfreie Überleben konnten diese Sachverhalte nicht dargestellt werden. Das schlechtere Outcome älterer Patienten hing vermutlich nicht nur mit dem chronologischen Alter an sich, sondern auch mit Begleiterkrankungen zusammen. Diesbezüglich fanden Siddiqui et al. in ihrer Arbeit heraus, dass ältere Patienten eher mit weniger aggressiven Therapiemöglichkeiten behandelt wurden und häufiger an den Nebenwirkungen der Strahlen- oder Chemotherapie wie Mukositis, Xerostomie, Neutropenie und Anämie litten (Siddiqui und Gwede 2012). Die Therapiemodalitäten des Thüringer Kollektivs wurden allerdings nicht nach

Altersgruppen getrennt betrachtet, sodass keine Aussage darüber getroffen werden kann, ob der von Siddiqui et al. ermittelte Zusammenhang auch hier zutrifft. Des Weiteren wurden im Thüringer Krebsregister keine Begleiterkrankungen oder Nebenwirkungen der Tumorthherapie festgehalten.

### 6.3 Lokalisationen

Tumoren des Oropharynx traten im untersuchten Patientenkollektiv am häufigsten auf (28,8%). Diese Lokalisation wurde gefolgt von Tumoren der Mundhöhle (27,4%), des Larynx (18,6%), des Hypopharynx (10,6%), der Speicheldrüsen (6,0%), der Nase/Nasennebenhöhlen/Mittelohr (4,4%), der Lippe (2,6%) und zuletzt des Nasopharynx (1,7%). Die Ergebnisse für 1996-2005 in Thüringen waren ähnlich. Die häufigsten Tumorlokalisationen waren Mundhöhle (24,4%), Oropharynx (24,0%) und Larynx (23,7%) (Guntinas-Lichius et al. 2010). Diese Verteilung der Häufigkeiten zeigte sich ebenfalls in Rheinland-Pfalz (Bayer et al. 2014), in England (Louie et al. 2015) und in den Niederlanden (Braakhuis et al. 2014). Daher ist zu vermuten, dass es sich bei dem Thüringer Kollektiv in Bezug auf die Verteilung der Lokalisationen um ein repräsentatives Kollektiv für den internationalen Vergleich handelt.

Die Inzidenzen der Tumorlokalisationen waren mit Ausnahme der Lokalisation Nase, Nasennebenhöhle und Mittelohr über die Jahre konstant. Bei genannter Lokalisation ließ sich ein signifikanter Anstieg der Inzidenz von 0,56 im Jahr 2006 auf 1,39 im Jahr 2011 (bezogen auf 100000 Einwohner) in der Gesamtpopulation nachweisen, bei geschlechtergetrennter Betrachtung allerdings nur bei männlichen Patienten (von 0,61 auf 1,72). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Hertrampf et al. bei der Analyse der Krebsregisterdaten aus Schleswig-Holstein. Die Inzidenzen waren in den Lokalisationen Lippe, Mundhöhle, Speicheldrüsen und Pharynx ebenfalls konstant (Hertrampf et al. 2012). Jedoch überlappt der untersuchte Zeitraum (2000-2007) nur gering mit dem in dieser Arbeit betrachteten. Andere Arbeiten beschreiben lediglich Veränderungen der Inzidenz. So zeigten Braakhuis et al. bei der Datenanalyse des niederländischen Krebsregisters einen signifikanten Anstieg der Inzidenz für Tumoren der Mundhöhle, des Oropharynx und des Hypopharynx bei Männern und Frauen im Zeitraum von 1989 bis 2011. Larynxtumoren traten im Laufe der Zeit bei Männern signifikant seltener auf, wobei sich bei Frauen eine stabile Häufigkeit ergab (Braakhuis et al. 2014). Bayer et al. berichteten anhand der Krebsregisterdaten aus Rheinland-Pfalz über einen signifikanten Abfall der Inzidenz für Hypopharynxtumoren bei Männern. Bei Frauen stieg die

Inzidenz von Tumoren der Mundhöhle und Tumoren des Oropharynx an (Bayer et al. 2014). Somit stiegen sowohl in den Niederlanden als auch in Rheinland-Pfalz Mundhöhlen- und Oropharynx Tumoren, für welche eine Assoziation mit HPV beschrieben wird (Hobbs et al. 2006), an. Diese Tumoren sind allerdings in Thüringen konstant geblieben, sodass man vermuten könnte, die Rate an HPV-Infektionen sei in Thüringen geringer als in anderen Ländern. Anhand der Registerdaten lässt sich diese Frage allerdings nicht beantworten, da kein HPV-Status hinterlegt wurde. Den signifikanten Anstieg an Tumoren von Nase, Nasennebenhöhlen und Mittelohr sollte man nicht überbewerten, da die Lokalisationen aufgrund der insgesamt niedrigen Fallzahlen zusammengefasst wurden und somit nur eine geringe statistische Aussagekraft besitzen.

In der univariaten Analyse zeigten Tumoren der Lippe das beste Gesamtüberleben mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 67,4%. Für die anderen Lokalisationen lagen diese bei: Larynx 58,7%, Speicheldrüsen 55,7%, Mundhöhle 53,2%, Oropharynx 49,8%, Nasopharynx 49,1%, Nase/Nasennebenhöhle/Mittelohr 46,8%, Hypopharynx 36,8%. Die Thüringer Daten aus den Jahren 1996-2005 zeigten ähnliche Ergebnisse. Auch während dieser Zeit hatten Tumoren der Lippe die beste 5-Jahres-Überlebensrate (75,7%) und Tumoren des Hypopharynx die schlechteste (27,9%) (Guntinas-Lichius et al. 2010). Die wenigen Arbeiten, welche ebenfalls den in dieser Arbeit betrachteten Zeitraum analysierten, kamen zu ähnlichen Ergebnissen. In den Niederlanden betrachtete man anhand von Registerdaten relatives Überleben, also die Überlebensrate der Tumorpatienten bezogen auf das Überleben der Allgemeinpopulation. Für die Zeitspanne 2007-2011 lag die 5-Jahres-Überlebensrate für Larynx Tumoren bei 70%, für Mundhöhlentumoren bei 62%, für Oropharynx Tumoren bei 48% und für Hypopharynx Tumoren bei 33%, sodass die Abstufung der Überlebenskurven für die einzelnen Lokalisationen ähnlich war. Die übrigen Lokalisationen wurden in dieser Arbeit nicht betrachtet (Braakhuis et al. 2014). Im Bericht des Robert-Koch-Instituts wurden lediglich die zusammengefasste Lokalisation Mundhöhle und Rachen sowie Kehlkopf betrachtet. Die 5-Jahres-Überlebensraten für diese Tumoren lagen im Jahr 2010 für Männer bei 44% bzw. 58% und für Frauen bei 55% bzw. 59% (Kaatsch et al. 2013). Eine Ursache für die unterschiedlichen Überlebensraten der einzelnen Tumorlokalisationen könnte die initiale Symptomatik sein. Je früher ein Tumor symptomatisch wird, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass man diesen in einem früheren Stadium diagnostiziert und dadurch ein besseres Überleben möglich ist. Sowohl bei Braakhuis et al. als auch im

Bericht des Robert-Koch-Instituts wurden keine Stadien zum Zeitpunkt der Diagnose berücksichtigt, sodass sich die genannte Vermutung anhand dieser Arbeiten nicht bestätigen lässt. Allerdings zeigte sowohl die aktuelle Arbeit als auch die vorherige Auswertung der Thüringer Registerdaten, dass Tumoren der Lippe und des Larynx mit hohen Überlebensraten überwiegend in frühen Tumorstadien erkannt wurden. In einer retrospektiven finnischen Studie an Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zeigte sich, dass Patienten, deren unspezifische Symptome beim ersten Arztbesuch zunächst nicht weiter verfolgt wurden, ein höheres Risiko zu sterben aufwiesen als Patienten, welche erneut einbestellt oder weiter überwiesen wurden (Alho et al. 2006). Wie sich die Symptomatik der Patienten entwickelte und wie viel Zeit vom Beginn der Symptomatik bis zur Diagnosestellung verging, ist nicht bekannt, da diese Daten nicht im Krebsregister hinterlegt werden.

Wenn man die einzelnen Lokalisationen der Kopf-Hals-Tumoren betrachtet, so müsste man diese für eine genauere Überlebensanalyse noch weiter in HPV-positive und HPV-negative Tumoren untergliedern. Es zeigte sich nämlich, dass HPV-positive Plattenepithelkarzinome ein signifikant besseres Gesamtüberleben aufweisen als HPV-negative Tumoren (O'Rorke et al. 2012). In den Aufzeichnungen des Thüringer Krebsregisters fehlen jedoch Angaben zum HPV-Status der Tumoren. Eine Registrierung dieser Daten wäre wünschenswert, um noch genauere Betrachtungen zur Epidemiologie durchführen zu können.

Bei der univariaten Analyse des rezidivfreien Überlebens zeigten Tumoren des Nasopharynx die höchste 5-Jahres-Überlebensrate (88,6%), gefolgt von Lippe (74,6%), Larynx (71,6%), Oropharynx (70,0%), Speicheldrüsen (68,5%), Mundhöhle (64,7%), Hypopharynx (63,3%) und Nase/Nasennebenhöhle/Mittelohr (48,3%). In der Literatur finden sich nur wenige Arbeiten, welche das rezidivfreie Überleben von Kopf-Hals-Tumoren untersuchten. Für den Zeitraum 1990-2005 zeigte eine dänische Auswertung von Registerdaten für Tumoren der Speicheldrüsen an 871 Patienten eine 5-Jahres-Überlebensrate für das rezidivfreie Überleben von 64% (Bjorndal et al. 2012), also ähnlich der Rate in dieser Arbeit. Für Oropharynxtumoren, welche allerdings HPV-assoziiert waren, zeigten krankenhausbezogene Daten aus den USA eine rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate von 86% (Lin et al. 2013). Wie bereits erwähnt, kann man dieses Ergebnis jedoch nicht mit dem aus dieser Arbeit vergleichen, da keine Unterscheidung in HPV-positive und -negative Tumoren erfolgte.

#### 6.4 Ausbreitung des Primärtumors (T-Stadium)

Die Verteilung der Stadien T1 bis T4 bei Diagnosestellung zeigte sich wie folgt: T1: 24,2%, T2: 23,4%, T3: 15,1% und T4: 24,0%. Es stellte sich heraus, dass bei 0,4% ein Stadium T0 vorlag, es also keinen Anhalt für einen Primärtumor gab (Wittekind et al. 2010) und bei 12,8% der Patienten kein T-Stadium im Register hinterlegt wurde, sodass ca. 1/8 der Patienten nicht in die weiteren Betrachtungen mit einbezogen werden konnte. Es wäre wünschenswert, eine geringere Zahl an nicht dokumentierten T-Stadien zu haben, um so eine möglichst vollständige Auswertung durchführen zu können. Die Mehrzahl der Tumoren wurde im Stadium T1 oder T2 entdeckt. Für die Jahre 1996-2005 zeigte sich in Thüringen folgende Verteilung der T-Stadien: 21,9% Stadium T1, 20,5% Stadium T2, 15,9% Stadium T3 und 22,6% Stadium T4 (Guntinas-Lichius et al. 2010). Somit gestaltete sich die Verteilung der T-Stadien ähnlich wie in der aktuellen Auswertung. Auch im vorherigen Zeitraum wurden die meisten Tumoren in den frühen Stadien T1 und T2 entdeckt. Der Vergleich mit anderen Arbeiten aus dem betrachteten Zeitraum 2006-2011 fällt schwer, da Daten zu den T-Stadien rar sind. Für den nur gering überlappenden Zeitraum 1997-2008 zeigten Lin et al. in einer krankenhausbasierten Analyse aus den USA zu Oropharynx Tumoren, dass der Großteil (ca. 86%) der Tumoren in einem Stadium Tx/T1/T2 diagnostiziert wurde (Lin et al. 2013). Passende Arbeiten zu Kopf-Hals-Tumoren insgesamt liegen nicht vor.

Für das Gesamtüberleben ergaben sich folgende 5-Jahres-Überlebensraten: im Stadium T1 76,3%, im Stadium T2 56,1%, im Stadium T3 47,1% und im Stadium T4 28,4%. Fasste man T1/T2 und T3/T4 zusammen, so erhielt man eine 5-Jahres-Überlebensrate von 66,3% bzw. 35,7%. In der multivariaten Cox-Analyse stellten höhere T-Stadien einen negativen Risikofaktor im Vergleich zu niedrigeren T-Stadien dar. In der Thüringer Arbeit für die Jahre 1996-2005 waren die einzelnen 5-Jahres-Überlebensraten nicht aufgeführt, doch die Kaplan-Meier-Kurven zeigten die gleiche Abstufung der Überlebenswahrscheinlichkeit von T1 zu T4 wie in dieser Arbeit. Ebenso zeigte sich in der multivariaten Analyse, dass eine hohe T-Klassifikation einen unabhängigen signifikanten negativen Risikofaktor für das Gesamtüberleben darstellte (Guntinas-Lichius et al. 2010). In der Literatur finden sich vereinzelt Arbeiten, welche die Überlebenswahrscheinlichkeiten der einzelnen T-Stadien betrachteten, jedoch nur für einzelne Lokalisationen. So berichteten Lin et al. für die Subgruppe der HPV-assoziierten oropharyngealen Plattenepithelkarzinome in einer krankenhausbasierten Arbeit aus den USA über reduziertes Gesamtüberleben in der univariaten und

multivariaten Analyse für die Stadien T3/T4 im Vergleich zu Tx/T1/T2 (Lin et al. 2013). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen andere Arbeiten, welche Registerdaten auswerteten, für Tumoren der Speicheldrüsen (Bjorndal et al. 2012) (Dänemark) und Tumoren der Nasennebenhöhlen (Ansa et al. 2013) (USA). Neben der geringeren Tumorgroße liegt eine mögliche Ursache für das schlechtere Überleben höherer T-Stadien in der Tatsache, dass mit dem T-Stadium auch die Wahrscheinlichkeit einer lymphonodulären Metastasierung steigt, welche wiederum das Überleben negativ beeinflusst. Um genau zu sein, ist die Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen auch abhängig von der Lokalisation des Primärtumors, wodurch sich die unterschiedlichen Überlebenswahrscheinlichkeiten der Tumorlokalisationen zum Teil erklären lassen (Werner et al. 2014).

In Bezug auf das rezidivfreie Überleben zeigten die Stadien T1/T2 5-Jahres-Überlebensraten von 72,4% und die Stadien T3/T4 von 59,2%. Die 5-Jahres-Überlebensraten für die einzelnen T-Stadien betrugen 76,6% im Stadium T1, 67,7% im Stadium T2, 61,4% im Stadium T3 und 57,2% im Stadium T4. Auch hier waren höhere T-Stadien statistisch signifikante negative Risikofaktoren. Wie für das Gesamtüberleben gibt es auch für das rezidivfreie Überleben nur begrenzt Literatur, die sich mit dem Überleben der einzelnen T-Stadien beschäftigt. Zu nennen wären wieder die Arbeiten, welche Speicheldrüsen- und HPV-positive Oropharynx Tumoren betrachteten (Bjorndal et al. 2012, Lin et al. 2013).

## **6.5 Regionäre Lymphknotenmetastasen (N-Stadium)**

Bei 42,3% der Patienten lagen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine regionären Lymphknotenmetastasen vor (N0). Eine lymphonoduläre Filialisierung im Stadium N1 fand sich bei 8,7% der Patienten, im Stadium N2 bei 32,5% und im Stadium N3 bei 3,3%. Je weiter der Primärtumor ausgedehnt war, desto fortgeschrittener war auch der Lymphknotenbefall. Eine ähnliche Verteilung zeigte die Thüringer Studie für den Zeitraum 1996-2005 (Guntinas-Lichius et al. 2010).

Für das Gesamtüberleben ergaben sich in der univariaten Analyse folgende 5-Jahres-Überlebensraten: 65,5% im Stadium N0, 45,4% im Stadium N1, 43,2% im Stadium N2 und 24,3% im Stadium N3. Der Unterschied der Überlebenskurven der Stadien N1 und N2 war nicht signifikant. N0 hatte eine signifikant höhere 5-Jahres-Überlebensrate als N+ (65,5% vs. 42,0%) In der multivariaten Analyse stieg das Risiko mit der Höhe des N-Stadiums an.

Wie schon beim T-Stadium, gibt es beim N-Stadium keine geeigneten Arbeiten, insbesondere für diesen Betrachtungszeitraum, welche die gesamte Gruppe der Kopf-Hals-Tumoren einschließen. Für Speicheldrüsentumoren lag die 5-Jahres-Überlebensrate für das Stadium N0 signifikant unter der von N+ (75% vs. 30%) (Bjorndal et al. 2012).

Patienten im Stadium N0 hatten eine 5-Jahres-Rate für das rezidivfreie Überleben von 71,5%. Im Stadium N1 60,4%, im Stadium N2 63,5% und im Stadium N3 70,6%. Alle Patienten mit Lymphknotenmetastasen zusammengefasst (N+) von 62,7%. In der multivariaten Analyse zeigten die Stadien N1 und N2 ein höheres Risiko als Stadium N0. Auch hier gibt es lediglich Daten für Speicheldrüsentumoren mit einer 5-Jahres-Rate für das rezidivfreie Überleben von 72% im Stadium N0 und 30% im Stadium N+ (Bjorndal et al. 2012).

## **6.6 Fernmetastasen (M-Stadium)**

Bei einem geringen Teil der Patienten (104 Patienten, 4,0%) lagen bereits zum Diagnosezeitpunkt Fernmetastasen und somit ein Stadium M1 vor. Bei einigen Patienten fanden sich Metastasen in verschiedenen Lokalisationen. Die häufigsten Lokalisationen waren Lunge, Lymphknoten und Knochen. Im Krankheitsverlauf traten bei insgesamt 366 Patienten Fernmetastasen auf. Am häufigsten in Lunge und Knochen. In der Thüringer Arbeit für die Jahre 1996-2005 zeigte sich eine ähnliche Häufigkeit für Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (138 Patienten, 3,6%). Die häufigsten Lokalisationen waren hier ebenfalls Lunge und Lymphknoten (Guntinas-Lichius et al. 2010). Wie schon für das T- und N-Stadium liegt keine geeignete Literatur vor, welche das M-Stadium und insbesondere auch das Überleben für die Gesamtheit der Kopf-Hals-Tumoren betrachtet. In der Arbeit von Lin et al. über HPV-positive Oropharynx Tumoren wurden keine Fernmetastasen beobachtet (Lin et al. 2013). Fernmetastasen lagen bei van Dijk et al. bei 1% der Larynx Tumoren vor (van Dijk et al. 2014). Für Speicheldrüsentumoren lag die Häufigkeit von Fernmetastasen bei 4% (Bjorndal et al. 2012).

In der univariaten Analyse für das Gesamtüberleben zeigten Patienten im Stadium M0 mit 57,7% eine signifikant bessere 5-Jahres-Überlebensrate als Patienten im Stadium M1 (12,8%). Auch in der multivariaten Analyse stellte das Stadium M1 einen negativen Risikofaktor dar. Guntinas-Lichius et al. zeigten in der univariaten Analyse ebenfalls ein statistisch signifikant besseres Gesamtüberleben für das Stadium M0 gegenüber M1. Ebenso stellte das Stadium M1 in der multivariaten Analyse einen negativen

Risikofaktor für das Gesamtüberleben dar (Guntinas-Lichius et al. 2010). Bjorndal et al. beschrieben bei Speicheldrüsentumoren eine signifikant bessere 5-Jahres-Überlebensrate des Stadiums M0 (69%) im Vergleich zu M1 (3%) (Bjorndal et al. 2012).

Für das rezidivfreie Überleben zeigte sich eine bessere 5-Jahres-Überlebensrate für das Stadium M0 gegenüber dem Stadium M1 (68,0% bzw. 58,2%). Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Auch in der multivariaten Analyse war die Risikoerhöhung des Stadiums M1 gegenüber dem Stadium M0 nicht statistisch signifikant. Speicheldrüsentumoren wiesen laut Bjorndal et al. eine signifikant bessere 5-Jahres-Überlebensrate des Stadiums M0 (67%) gegenüber M1 auf. Die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium M1 lag bei 0% (Bjorndal et al. 2012).

## **6.7 UICC-Stadium**

Die Stadieneinteilung erfolgte nach UICC. Bei 17,1% der registrierten Patienten war das Stadium unbekannt, bei 1,7% lag ein Stadium 0 vor. Dieses beinhaltet das Carcinoma in situ. 17,2% der Patienten hatten ein Stadium I und 12,3% ein Stadium II. In den Stadien I und II ist der Tumor auf das Ursprungsorgan beschränkt. Bei 12,1% der Patienten wurde die Tumorerkrankung im Stadium III entdeckt. Hierbei handelt es sich um eine ausgedehnte lokale Ausbreitung, besonders in die Lymphknoten. Ein Großteil der Tumoren (39,6%) wurde allerdings erst im Stadium IV, also ab T4, N2 oder M1 (Ausnahme Nasopharynx, hier ist T3 N2 M0 Stadium III) entdeckt (Wittekind et al. 2010, Weber et al. 2010). Lippen- und Larynxtumoren wurden vorwiegend im Stadium I und II diagnostiziert. Die übrigen Tumorlokalisationen erst in fortgeschrittenen Stadien. Tumoren der Lippe und des Larynx wiesen mit 67,4% und 58,7% ebenfalls die besten 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten auf. Die Diagnose eines Kopf-Hals-Tumors in einem frühen Stadium korrelierte somit mit einer besseren Prognose. Weiterhin wurden Hypopharynxtumoren zum größten Teil (in 72,5% der Fälle) erst im Stadium IV entdeckt. Hier lag die 5-Jahres-Überlebensrate am niedrigsten (36,8%).

Insgesamt lagen die 5-Jahres-Überlebensraten für das Gesamtüberleben im Stadium I bei 81,5%, im Stadium II bei 58,3%, im Stadium III bei 54,9% und im Stadium IV bei 41,0%. Hierdurch wird deutlich, dass eine frühzeitige Diagnosestellung und das Erkennen des Tumors in einem frühen Stadium mit einem besseren Überleben einhergehen. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die Thüringer Arbeit für die Jahre 1996-2005. Ca. die Hälfte der Tumoren wurde im Stadium IV diagnostiziert. Dabei wurde die Hälfte oder mehr der Patienten mit Lippen-, Mundhöhlen- oder Larynxtumoren in den



frühen Stadien I und II diagnostiziert. Weiterhin zeigte sich, dass das Stadium ein signifikanter Risikofaktor für das Gesamtüberleben war (Guntinas-Lichius et al. 2010). Auch in Schleswig-Holstein wurden die meisten Kopf-Hals-Tumoren im Stadium IV entdeckt (Hertrampf et al. 2012). Andere Arbeiten, welche jedoch einen früheren Zeitraum als 2006-2011 betrachteten, kamen zu folgenden Ergebnissen: Cooper et al. zeigten in einer Auswertung US-amerikanischer Registerdaten für die Jahre 2003-2004 einen Anteil an Kopf-Hals-Tumoren im Stadium I von 41,4% und im Stadium IV von 27,1%. Allerdings wurden in dieser Studie auch Tumoren der Schilddrüse mit eingeschlossen, welche die größte Untergruppe darstellten und welche meist in frühen Stadien diagnostiziert wurden, sodass man diese Daten nicht mit denen in dieser Arbeit vergleichen kann (Cooper et al. 2009). In der Arbeit zu US-amerikanischen Registerdaten von Pulte et al. wurden die Kopf-Hals-Tumoren in die Kategorien lokal (auf das Ursprungsorgan begrenzt), lokal fortgeschritten (über die Organgrenzen hinaus oder Lymphknotenbefall) und distant (lokale Ausdehnung in andere Organe oder Vorhandensein von Fernmetastasen) eingeteilt. Es zeigte sich für die Jahre 2002-2006 ein Anteil von 32% im lokal begrenzten Stadium, ein Anteil von 54% lokal fortgeschritten und ein Anteil von 13% mit distanten Filiae (Pulte und Brenner 2010). Aufgrund der unterschiedlichen Einteilung lassen sich diese Ergebnisse nur bedingt mit denen in dieser Arbeit vergleichen. Die Häufigkeit von Tumoren in frühen Stadien mit ca. 30% war jedoch ähnlich. Bjorndal et al. betrachteten Speicheldrüsenkarzinome. Die meisten Tumoren wurden in den frühen Stadien I und II diagnostiziert (36% und 20%, 12% im Stadium III und 29% im Stadium IV). Weiterhin zeigte sich eine Abnahme der Überlebensrate mit steigendem Stadium (Bjorndal et al. 2012). Speicheldrüsentumoren wurden in Thüringen ähnlich häufig erst im Stadium IV entdeckt (27%).

Für das rezidivfreie Überleben ergaben sich 5-Jahres-Überlebensraten von 77,2% im Stadium I, 70,0% im Stadium II, 68,7% im Stadium III und 62,1% im Stadium IV. Es liegt keine geeignete Literatur zum rezidivfreien Überleben der einzelnen UICC-Stadien zum Vergleich vor.

## 6.8 Therapie

Das große Spektrum der Therapiemöglichkeiten der Kopf-Hals-Tumoren spiegelte sich in dieser Arbeit wie folgt wider: 31,0% der Patienten erhielten eine Operation als alleinige therapeutische Maßnahme. 26,7% der Patienten wurden mit einer Kombination aus Operation und Bestrahlung behandelt und 21,2% der Patienten mit einer Kombination aus Operation, Bestrahlung und Chemotherapie. 4,2% erhielten keine tumorspezifische Therapie. Andere Kombinationen der Therapiemöglichkeiten kamen seltener zur Anwendung. Zusammengefasst erhielten 58,2% der Patienten eine multimodale Therapie und 37,6% der Patienten eine Monotherapie. Die Thüringer Arbeit für die Jahre 1996-2005 zeigte ähnliche Ergebnisse (Guntinas-Lichius et al. 2010). Weiterhin gibt es eine populationsbezogene Arbeit aus den USA zur Therapie von Kopf-Hals-Tumoren (Dansky Ullmann et al. 2012).

In der univariaten Analyse zeigte sich, dass Patienten, welche eine Operation erhielten, eine signifikant bessere 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate aufwiesen, als Patienten ohne Operation (58,0% vs. 22,9%). Auch in der multivariaten Analyse stellte sich heraus, dass eine Operation einen guten prognostischen Parameter darstellte. Gegensätzliches ergab sich bei Bestrahlung und Chemotherapie. In der univariaten Analyse zeigten Patienten, welche eine Bestrahlung oder eine Chemotherapie erhielten, eine signifikant schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate als Patienten, die diese nicht erhielten. Auch in der multivariaten Analyse stellten Bestrahlung und Chemotherapie einen negativen Einflussfaktor für das Gesamtüberleben dar.

Eine mögliche Erklärung für diesen Zusammenhang bietet die Betrachtung der Therapiemöglichkeiten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium und somit von der Ausdehnung der Tumorerkrankung. Es zeigte sich, dass der Großteil der Patienten in Stadium I und II entweder nur operiert wurde oder zu einem geringeren Anteil zusätzlich zur Operation bestrahlt wurde. Die Anzahl der operierten Patienten war in den Stadien III und IV wesentlich geringer. Man kann schlussfolgern, dass eine Operation zu einem besseren Gesamtüberleben beitrug, dies aber auch daraus resultierte, dass hauptsächlich Patienten in frühen Tumorstadien operiert wurden. Hier ist die Ausdehnung des Tumors noch lokal begrenzt und es liegen keine Metastasen vor, sodass die Operabilität eher gegeben und auch eine vollständige Tumorentfernung (R0-Resektion) eher möglich ist. Der R-Status nach Operation wurde allerdings in dieser Arbeit nicht betrachtet.

Andere Grundvoraussetzungen galten bei Bestrahlung und Chemotherapie. Es zeigte sich, dass vorrangig Patienten in den fortgeschrittenen Tumorstadien III und IV mittels Bestrahlung oder Chemotherapie behandelt wurden. Wie an anderer Stelle bereits erwähnt, stellt ein steigendes UICC-Stadium ein höheres Risiko für das Gesamtüberleben dar. Somit kann man die Parallele ziehen, dass eine Therapie, welche Chemotherapie oder Bestrahlung beinhaltete, deshalb einen negativen Einflussfaktor darstellte, weil die behandelten Patienten an einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung litten.

Patienten ohne tumorspezifische Therapie hatten eine 5-Jahres-Rate für das Gesamtüberleben von 12,7%. Für Monotherapie lag sie bei 58,2% und für multimodale Therapie bei 49,9%. In der multivariaten Analyse lag das Risiko von Mono- und Multimodaltherapie unter dem ohne Therapie und das Risiko einer Multimodaltherapie lag höher als das einer Monotherapie. Für die Interpretation der Ergebnisse hilft auch hier die Betrachtung der kategorialen Therapiemöglichkeiten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium. Bei der Mehrheit der Patienten ohne spezifische Tumorthherapie lag ein Stadium IV vor. Die Tumorerkrankung war also schon weit fortgeschritten. In den früheren Tumorstadien I und II erhielten die Patienten zum Großteil eine Monotherapie und in den fortgeschrittenen Stadien III und IV größtenteils eine multimodale Therapie. Die Multimodaltherapie stellte somit einen negativen Einflussfaktor für das Gesamtüberleben dar, da hauptsächlich Patienten mit fortgeschrittenen, metastasierten Tumorerkrankungen mit einer Kombination mehrerer Therapieoptionen behandelt wurden.

Die Betrachtungen zum rezidivfreien Überleben kamen zu folgenden Ergebnissen: In der univariaten Analyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied im rezidivfreien Überleben von Patienten, die operiert wurden und Patienten, die nicht operiert wurden. Dies bestätigte sich auch in der multivariaten Analyse. Chemotherapie und Bestrahlung zeigten für das rezidivfreie Überleben ähnliche Ergebnisse wie für das Gesamtüberleben. Patienten, welche eine Chemotherapie oder Bestrahlung erhielten, hatten ein signifikant schlechteres 5-Jahres-Überleben als Patienten ohne diese Therapie. Auch in der multivariaten Analyse stellten Chemotherapie und Bestrahlung einen negativen Einflussfaktor für das rezidivfreie Überleben dar.

Wie bereits oben erwähnt, wurden eher Patienten in fortgeschrittenen Tumorstadien mittels Chemotherapie oder Bestrahlung therapiert. Keine Chemotherapie oder Bestrahlung (welche mit einer höheren rezidivfreien Überlebensrate einhergingen)

erhielten eher Patienten in frühen Tumorstadien, welche auch weniger zu Rezidiven neigen, wodurch sich die Ergebnisse für das rezidivfreie Überleben teils erklären lassen.

Die 5-Jahres-Rate für das rezidivfreie Überleben lag ohne Therapie bei 71,7%, bei Monotherapie bei 73,4% und bei multimodaler Therapie bei 64,4%. Diese Raten, vor allem die der Patienten ohne Therapie, erscheinen erstaunlich hoch. Zumal Patienten ohne spezifische Tumorthherapie theoretisch auch keinen tumorfreien Zeitpunkt erreicht haben können. Weiterhin ist zu bedenken, dass nur bei ca. 1/5 der Patienten im Verlauf ein Rezidiv aufgetreten ist und die Patienten, welche im Nachbeobachtungszeitraum von fünf Jahren verstorben sind oder kein Rezidiv erlitten haben (also auch Patienten, die nie tumorfrei waren), zensiert wurden. Es wurde somit nur ein geringer Anteil an Patienten nicht zensiert. Dies schlägt sich auch darin nieder, dass im Log-Rank-Test lediglich der Unterschied zwischen Monotherapie und Multimodaltherapie statistisch signifikant war. Dies ließe sich wieder durch die Selektion der Patienten für die Therapiekategorien erklären. Somit sind die hier erhobenen Daten zum rezidivfreien Überleben nur eingeschränkt zu verwenden.

Die Wahl der Therapie bei Kopf-Hals-Tumoren hängt von vielen verschiedenen Faktoren, wie z.B. Tumorlokalisation und Tumorstadium ab. So werden Tumoren im Stadium T1 und T2 mittels Operation oder Bestrahlung therapiert. Hierbei sind beide Therapiemöglichkeiten als gleichwertig anzusehen (Fietkau 2014). Patienten mit lymphknotenpositiven Tumoren profitieren von einer adjuvanten Bestrahlung (Kao et al. 2008), in fortgeschrittenen Tumorstadien von multimodalen Therapieansätzen. Beispielsweise zeigte sich bei Tumoren im Stadium III und IV eine Verbesserung des Gesamtüberlebens, wenn nach der Operation nicht nur mittels Radiatio therapiert, sondern eine Cisplatin-haltige Chemotherapie hinzugefügt wurde (Bernier et al. 2004). Dass sich eine Multimodaltherapie, insbesondere die Zugabe mehrerer Chemotherapeutika, in fortgeschrittenen Tumorstadien positiv auf das Überleben auswirkt, zeigten auch einige weitere Arbeiten (Bonner et al. 2006, Posner et al. 2007, Vermorken et al. 2008). Wie bereits in der Einleitung erwähnt, besteht auch die Möglichkeit einer Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Cetuximab. Diese wurde in dieser Arbeit jedoch unter der Therapiemodalität Chemotherapie subsumiert und nicht einzeln betrachtet.

## 6.9 Stärken und Limitierungen der Arbeit

Das Thüringer Krebsregister erfasst 98% der Kopf-Hals-Tumoren in Thüringen und somit annähernd alle Fälle, sodass eine gute Aussagekraft bezüglich der Thüringer Population getroffen werden kann (Stabenow et al. 2007). Allerdings ist zu beachten, dass nicht alle Patienten, welche in Thüringen wohnen auch hier behandelt werden, sodass es gut möglich ist, dass die Inzidenzen noch etwas höher liegen. Wie in den vorhergehenden Abschnitten bereits erwähnt, kam diese Arbeit oftmals zu ähnlichen Ergebnissen wie andere epidemiologische Studien, sodass man davon ausgehen kann, dass es sich bei dem betrachteten Kollektiv um ein repräsentatives Kollektiv für den internationalen Vergleich handelt. Somit könnte man die Ergebnisse auch auf ein größeres Kollektiv, beispielsweise ganz Deutschland beziehen.

Wie bereits in den vorhergehenden Abschnitten deutlich wird, gibt es nur wenige registerbezogene Arbeiten, insbesondere aus Deutschland, die die Gesamtheit der Kopf-Hals-Tumoren in dem Zeitraum von 2006 bis 2011 betrachteten (Bayer et al. 2014). International gibt es mehrere Arbeiten (Braakhuis et al. 2014, Jayaraj et al. 2014, Louie et al. 2015). Auswertungen von Registerdaten, welche sich neben den Inzidenzen und Überleben auch mit den Therapiekonzepten auseinandersetzten, sind allerdings rar (Dansky Ullmann et al. 2012).

Zu den Schwächen dieser Arbeit zählt die Tatsache, dass das Krebsregister nicht vollständig ist. Es fehlen beispielsweise bei einigen Patienten Angaben zum Stadium, sodass ein Teil der Patienten nicht in die Auswertung mit einbezogen werden konnte. Des Weiteren werden Komorbiditäten und Risikofaktoren wie Nikotinabusus und Alkoholkonsum nur punktuell erfasst. Weiterhin wird der HPV-Status der Patienten nicht registriert.

Wie schon an anderer Stelle erwähnt, haben HPV-positive Tumoren eine bessere Prognose. Eine Überlebensanalyse nach HPV-Status war somit nicht möglich. Die Tatsache, dass nicht alle in Thüringen wohnenden Patienten auch in Thüringen behandelt werden, lässt sich nicht ändern. Mithilfe von Registerdaten kann man die Umstände der Therapie nicht erfassen. Es kann z.B. keine Aussage darüber getroffen werden, wie die Lebensqualität der Patienten ist, welche Nebenwirkungen die Therapie mit sich bringt oder auch warum sich im Einzelfall für oder gegen eine Therapieform entschieden wurde. Hierbei handelt es sich um individuelle Entscheidungen, die Komorbiditäten und auch den Patientenwunsch beinhalten.

All diese Daten werden in Krebsregistern nicht erfasst. Weiterhin ist eine Analyse von Registerdaten nicht geeignet, um z.B. zu betrachten, welche Symptome die Patienten boten, bevor die Diagnose gestellt wurde oder welche Zeitspanne von der initialen Symptomatik bis zur Diagnosestellung verging.

## 7 Schlussfolgerungen

Im betrachteten Zeitraum 2006-2011 waren die häufigsten Tumorlokalisationen in Thüringen Oropharynx, Mundhöhle und Larynx. Auch für die Jahre davor (1996-2005) traf dies zu (Guntinas-Lichius et al. 2010). Die Inzidenzen der Kopf-Hals-Tumoren blieben mit Ausnahme der Lokalisation Nase, Nasennebenhöhle und Mittelohr konstant, sodass die Häufigkeit von Kopf-Hals-Tumoren in Thüringen im Großen und Ganzen konstant geblieben ist.

Die Tumoren wurden weiterhin zum Großteil erst im Stadium IV entdeckt (ca. 40%), sodass es keine Verbesserung im Sinne einer früheren Diagnosestellung im Laufe der Zeit gegeben hat. Da ein hohes Tumorstadium auch mit einer schlechteren Prognose einhergeht, wäre es natürlich wünschenswert, die Tumoren in einem früheren Stadium zu diagnostizieren. Denkbar wären Screeningprogramme, die insbesondere Personen mit den anerkannten Risikofaktoren Rauchen und Alkoholkonsum einschließen, um Tumoren im Risikokollektiv früher zu erkennen.

Eine positive Entwicklung zeigten die 5-Jahres-Überlebensraten. Lag diese für den Zeitraum 1996-2005 für das gesamte Kollektiv noch bei 47,8%, so zeigte sich ein geringer Anstieg auf 51,5% für den Zeitraum 2006-2011. Bei der Betrachtung der einzelnen Lokalisationen zeigte sich dieser Trend auch für Mundhöhle, Oropharynx, Nasopharynx, Hypopharynx und Nase/Nasennebenhöhle/Mittelohr. Die Rate für Larynxtumoren blieb ungefähr gleich. Es gilt abzuwarten, ob eine weitere Therapiestandardisierung und Qualitätssicherung, wie sie durch die Tumorboards und zertifizierten Kopf-Hals-Tumorzentren vorangetrieben wird, die Überlebensraten verbessern wird. Der Effekt einer Etablierung von ganz neuen Therapiestrategien, wie sie sich derzeit durch die sich entwickelnden neuen Immuntherapie-Strategien abzuzeichnen scheinen, bleibt ebenso abzuwarten.

Bei der Betrachtung der derzeitigen Therapiestrategien zeigte sich, dass die meisten Patienten eine multimodale Therapie erhielten und nur ein geringerer Anteil eine Monotherapie. Im Vergleich zum früheren Zeitraum 1996-2006 ist diese Verteilung in etwa gleich geblieben, sodass es bezüglich der Therapieschemata keine Änderung gab.

Bei der Auswertung der Registerdaten fiel auf, dass nicht immer eine vollständige Datenerfassung vorlag. Beispielsweise wurde bei 17% der Patienten kein UICC-Stadium hinterlegt. Eine lückenlose Erfassung dieser wichtigen Daten wäre

wünschenswert, um eine vollständige epidemiologische Auswertung durchführen zu können. Des Weiteren erfasst das Krebsregister keinen HPV-Status. Wie schon an anderer Stelle erwähnt, haben HPV-positive Tumoren, insbesondere Oropharynxkarzinome, eine bessere Prognose als HPV-negative Tumoren. Für eine detaillierte, nach HPV-Status getrennte Analyse wäre eine Erfassung desselben wünschenswert.

Bei einigen Patienten enthielt das Krebsregister Daten zu Begleiterkrankungen und Risikofaktoren wie Nikotinabusus und Alkoholkonsum. Eine möglichst vollständige Erfassung dieser Parameter würde eine genauere Analyse bezüglich der Abhängigkeit der Häufigkeit von Kopf-Hals-Tumoren von Risikofaktoren ermöglichen.



## 8 Literaturverzeichnis

- Alho OP, Teppo H, Mantyselka P, Kantola S. 2006. Head and neck cancer in primary care: presenting symptoms and the effect of delayed diagnosis of cancer cases. *Can Med Assoc J*, 174 (6):779-784.
- Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, Westra WH, Chung CH, Jordan RC, Lu C, Kim H, Axelrod R, Silverman CC, Redmond KP, Gillison ML. 2010. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*, 363 (1):24-35.
- Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, Sherman EJ, Weber RS, Galvin JM, Bonner JA, Harris J, El-Naggar AK, Gillison ML, Jordan RC, Konski AA, Thorstad WL, Trotti A, Beitler JJ, Garden AS, Spanos WJ, Yom SS, Axelrod RS. 2014. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol*, 32 (27):2940-2950.
- Ansa B, Goodman M, Ward K, Kono SA, Owonikoko TK, Higgins K, Beitler JJ, Grist W, Wadsworth T, El-Deiry M, Chen AY, Khuri FR, Shin DM, Saba NF. 2013. Paranasal sinus squamous cell carcinoma incidence and survival based on Surveillance, Epidemiology, and End Results Data, 1973 to 2009. *Cancer*, 119 (14):2602-2610.
- BAuA (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin). 2010. Liste der Berufskrankheiten. Stand: September 2010 Aufl. Dortmund: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin.
- Bayer O, Kruger M, Koutsimpelas D, Emrich K, Ressing M, Zeissig SR, Simon C, Singer S. 2014. [Changes in Incidence and Mortality Trends of Head and Neck Cancer in Rhineland-Palatinate, 2000-2009.]. *Laryngorhinootologie*, 94 (7):451-458.
- Bernier J, Cooper JS. 2005. Chemoradiation after surgery for high-risk head and neck cancer patients: how strong is the evidence? *Oncologist*, 10 (3):215-224.
- Bernier J, Dometge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cогnetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M, European Organization for R, Treatment of Cancer T. 2004. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*, 350 (19):1945-1952.
- Bjorndal K, Krogdahl A, Therkildsen MH, Overgaard J, Johansen J, Kristensen CA, Homoe P, Sorensen CH, Andersen E, Bundgaard T, Primdahl H, Lambertsen K, Andersen LJ, Godballe C. 2012. Salivary gland carcinoma in Denmark 1990-2005: Outcome and prognostic factors. Results of the Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA). *Oral Oncol*, 48 (2):179-185.
- Blomberg M, Nielsen A, Munk C, Kjaer SK. 2011. Trends in head and neck cancer incidence in Denmark, 1978-2007: focus on human papillomavirus associated sites. *Int J Cancer*, 129 (3):733-741.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, Raben D, Baselga J, Spencer SA, Zhu J, Youssoufian H, Rowinsky EK, Ang KK. 2010. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck

- cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*, 11 (1):21-28.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK. 2006. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 354 (6):567-578.
- Braakhuis BJ, Leemans CR, Visser O. 2014. Incidence and survival trends of head and neck squamous cell carcinoma in the Netherlands between 1989 and 2011. *Oral Oncol*, 50 (7):670-675.
- Cooper JS, Porter K, Mallin K, Hoffman HT, Weber RS, Ang KK, Gay EG, Langer CJ. 2009. National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update. *Head Neck*, 31 (6):748-758.
- Curado MP, Hashibe M. 2009. Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol*, 21 (3):194-200.
- Dansky Ullmann C, Harlan LC, Shavers VL, Stevens JL. 2012. A population-based study of therapy and survival for patients with head and neck cancer treated in the community. *Cancer*, 118 (18):4452-4461.
- Davies L, Welch HG. 2006. Epidemiology of head and neck cancer in the United States. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 135 (3):451-457.
- Deschler DG, Richmon JD, Khariwala SS, Ferris RL, Wang MB. 2014. The "new" head and neck cancer patient-young, nonsmoker, nondrinker, and HPV positive: evaluation. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 151 (3):375-380.
- Fietkau R. 2014. Radio- und Radiochemotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren. *Journal Onkologie*, 8/2014:542-548.
- Guntinas-Lichius O, Wendt T, Buentzel J, Esser D, Lochner P, Mueller A, Schultze-Mosgau S, Altendorf-Hofmann A. 2010. Head and neck cancer in Germany: a site-specific analysis of survival of the Thuringian cancer registration database. *J Cancer Res Clin Oncol*, 136 (1):55-63.
- Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW, Fabianova E, Fernandez L, Wunsch-Filho V, Franceschi S, Hayes RB, Herrero R, Kelsey K, Koifman S, La Vecchia C, Lazarus P, Levi F, Lence JJ, Mates D, Matos E, Menezes A, McClean MD, Muscat J, Eluf-Neto J, Olshan AF, Purdue M, Rudnai P, Schwartz SM, Smith E, Sturgis EM, Szeszenia-Dabrowska N, Talamini R, Wei Q, Winn DM, Shangina O, Pilarska A, Zhang ZF, Ferro G, Berthiller J, Boffetta P. 2009. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18 (2):541-550.
- Hertrampf K, Wiltfang J, Katalinic A, Timm O, Wenz HJ. 2012. Trends in incidence, tumour sites and tumour stages of oral and pharyngeal cancer in Northern Germany. *J Cancer Res Clin*, 138 (3):431-437.
- Hobbs CG, Sterne JA, Bailey M, Heyderman RS, Birchall MA, Thomas SJ. 2006. Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol*, 31 (4):259-266.

- Jayaraj R, Singh J, Baxi S, Ramamoorthi R, Thomas M. 2014. Trends in incidence of head and neck cancer in the northern territory, Australia, between 2007 and 2010. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15 (18):7753-7756.
- Johnson-Obaseki S, McDonald JT, Corsten M, Rourke R. 2012. Head and neck cancer in Canada: trends 1992 to 2007. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 147 (1):74-78.
- Kaatsch P, Spix C, Hentschel S, Katalinic A, Luttmann S, Stegmaier C, Caspritz S, Cernaj J, Ernst A, Folkerts J, Hansmann J, Kranzhöfer K. 2013. Krebs in Deutschland 2009/2010 - 9. Ausgabe, 2013 Robert Koch-Institut.
- Kao J, Lavaf A, Teng MS, Huang D, Genden EM. 2008. Adjuvant radiotherapy and survival for patients with node-positive head and neck cancer: an analysis by primary site and nodal stage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 71 (2):362-370.
- Lampert T, Burger M. 2005. Distribution and patterns of tobacco consumption in Germany. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 48 (11):1231-1241.
- Lell M. 2014. Bildgebung der Kopf-Hals-Region. *Journal Onkologie*, 8/2014:558-565.
- Lin BM, Wang H, D'Souza G, Zhang Z, Fakhry C, Joseph AW, Drake VE, Sanguineti G, Westra WH, Pai SI. 2013. Long-term prognosis and risk factors among patients with HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer*, 119 (19):3462-3471.
- Louie KS, Mehanna H, Sasieni P. 2015. Trends in head and neck cancers in England from 1995 to 2011 and projections up to 2025. *Oral Oncol*, 51 (4):341-348.
- Maasland DH, van den Brandt PA, Kremer B, Goldbohm RA, Schouten LJ. 2014. Alcohol consumption, cigarette smoking and the risk of subtypes of head-neck cancer: results from the Netherlands Cohort Study. *BMC Cancer*, 14:187.
- Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. 2010. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol*, 11 (8):781-789.
- O'Rorke MA, Ellison MV, Murray LJ, Moran M, James J, Anderson LA. 2012. Human papillomavirus related head and neck cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*, 48 (12):1191-1201.
- Petrelli F, Coinu A, Riboldi V, Borgonovo K, Ghilardi M, Cabiddu M, Lonati V, Sarti E, Barni S. 2014. Concomitant platinum-based chemotherapy or cetuximab with radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis of published studies. *Oral Oncol*, 50 (11):1041-1048.
- Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J, Group M-NC. 2009. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*, 92 (1):4-14.
- Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winquist E, Gorbounova V, Tjulandin S, Shin DM, Cullen K, Ervin TJ, Murphy BA, Raez LE, Cohen RB, Spaulding M, Tishler RB, Roth B, Viroglio Rdel C, Venkatesan V, Romanov I, Agarwala S, Harter KW, Dugan M, Cmelak A, Markoe AM, Read PW, Steinbrenner L, Colevas AD, Norris CM, Jr., Haddad RI, Group TAXS. 2007. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med*, 357 (17):1705-1715.

- Pulte D, Brenner H. 2010. Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis. *Oncologist*, 15 (9):994-1001.
- Roberts JC, Li GJ, Reitzel LR, Wei QY, Sturgis EM. 2010. No Evidence of Sex-Related Survival Disparities among Head and Neck Cancer Patients Receiving Similar Multidisciplinary Care: A Matched-Pair Analysis. *Clin Cancer Res*, 16 (20):5019-5027.
- Siddiqui F, Gwede CK. 2012. Head and neck cancer in the elderly population. *Semin Radiat Oncol*, 22 (4):321-333.
- Stabenow R, Schulz M, Streller B. 2007. Krebs in Thüringen 2002–2004. KAJA Druck & Verlag, Werder/Havel.
- Tahtali A, Hey C, Geissler C, Filman N, Diensthuber M, Leinung M, Stover T, Wagenblast J. 2013. HPV status and overall survival of patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma--a retrospective study of a German head and neck cancer center. *Anticancer Res*, 33 (8):3481-3485.
- Tiwana MS, Wu J, Hay J, Wong F, Cheung W, Olson RA. 2014. 25 year survival outcomes for squamous cell carcinomas of the head and neck: population-based outcomes from a Canadian province. *Oral Oncol*, 50 (7):651-656.
- van Dijk BA, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Marres HA, de Vries E. 2014. Progress against laryngeal cancer in The Netherlands between 1989 and 2010. *Int J Cancer*, 134 (3):674-681.
- Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotny D, Kienzer HR, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R. 2008. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*, 359 (11):1116-1127.
- Weber A, Schmid KW, Tannapfel A, Wittekind C. 2010. Changes in the TNM classification of head and neck tumors. *Der Pathologe*, 31 (5):339-343.
- Werner JA, Dünne A-A, Lippert BM. 2014. Indikationen zur Halsoperation bei nicht nachweisbaren Lymphknotenmetastasen Teil 1: Grundlagen zum lymphogenen Metastasierungsverhalten von Kopf-Hals-Karzinomen. *HNO*, 50 (3):253-263.
- Wittekind C, International Union against Cancer. 2003. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 6. Aufl., 1. Nachdr Aufl. Berlin [u.a.]: Springer.
- Wittekind C, Meyer H-J, International Union against Cancer. 2010. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl. Aufl. Weinheim: Wiley-Blackwell.

**Vorab Publikation von Teilen der Ergebnisse dieser Arbeit:**

Guntinas-Lichius O, Wendt TG, Kornetzky N, Buentzel J, Esser D, Boger D, Muller A, Schultze-Mosgau S, Schlattmann P, Schmalenberg H. 2014. Trends in epidemiology and treatment and outcome for head and neck cancer: A population-based long-term analysis from 1996 to 2011 of the Thuringian cancer registry. Oral Oncol, 50 (12):1157-1164.

## **9 Anhang**

### **9.1 Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Gesamtüberleben mit/ohne Operation	27
Abbildung 2: Gesamtüberleben in Bezug auf das T-Stadium	28
Abbildung 3: Gesamtüberleben in Bezug auf das N-Stadium	29
Abbildung 4: Gesamtüberleben in Bezug auf das M-Stadium	30
Abbildung 5: Gesamtüberleben in Bezug auf das UICC-Stadium	31
Abbildung 6: Gesamtüberleben in Bezug auf die Tumorlokalisationen	33
Abbildung 7: Rezidivfreies Überleben in Bezug auf das T-Stadium	35
Abbildung 8: Rezidivfreies Überleben in Bezug auf das N-Stadium	36

## 9.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Variablen der SPSS-Datenbank .....	14
Tabelle 2:	Altersverteilung in 10er-Gruppen.....	18
Tabelle 3:	Häufigkeiten der Tumorlokalisationen verteilt auf die beobachteten Jahre .....	19
Tabelle 4:	Verteilung von Kopf-Hals-Tumoren auf die Thüringer Tumorregister ..	19
Tabelle 5:	Häufigkeiten der Kopf-Hals-Tumoren .....	20
Tabelle 6:	Inzidenzen der unterschiedlichen Tumorlokalisationen bezogen auf alle Patienten.....	20
Tabelle 7:	Inzidenzen für männliche Patienten.....	21
Tabelle 8:	Inzidenzen für weibliche Patienten .....	21
Tabelle 9:	Modalitäten der Primärtherapie .....	22
Tabelle 10:	Modalitäten der Primärtherapie in Abhängigkeit vom Stadium .....	22
Tabelle 11:	Kategoriale Primärtherapie .....	22
Tabelle 12:	Kategoriale Primärtherapie in Abhängigkeit vom Stadium.....	23
Tabelle 13:	Ausbreitung des Primärtumors (T-Stadium) .....	23
Tabelle 14:	Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit vom T-Stadium .....	24
Tabelle 15:	Verteilung der Tumorstadien .....	25
Tabelle 16:	Verteilung der UICC-Stadien auf die Tumorlokalisationen .....	25
Tabelle 17:	5-Jahres-Überlebensrate der Kopf-Hals-Tumoren für das Gesamtüberleben .....	32
Tabelle 18:	Vergleich des Gesamtüberlebens der einzelnen Lokalisationen .....	32
Tabelle 19:	5-Jahres-Überlebensraten der Kopf-Hals-Tumoren für das rezidivfreie Überleben .....	37
Tabelle 20:	Multivariate Analyse für das Gesamtüberleben .....	38
Tabelle 21:	Multivariate Analyse für das rezidivfreie Überleben.....	40

### **9.3 Danksagung**

In besonderem Maße danke ich meinem Betreuer und Doktorvater Herrn Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius für die Vergabe dieses interessanten Promotionsthemas und die ausgezeichnete Betreuung in den darauffolgenden Jahren während der Entstehung dieser Arbeit.

Ein weiterer Dank gilt Frau Dipl.-Ing. Ulrike Burger aus dem Universitäts TumorCentrum Jena für die Zusammenstellung der Datenbank und die großzügige Hilfeleistung bei der Arbeit mit dieser.

Danken möchte ich auch Herrn Dr. Mario Walther und Herrn Prof. Dr. Schlattmann aus dem Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation Jena für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Auf privater Ebene möchte ich meinen Eltern, Jens und Heike Kornetzky, und meinem Lebenspartner, Tom Blaß, für die immerwährende Unterstützung und das in mich gesetzte Vertrauen danken. Dies gilt nicht nur für die Entstehung dieser Arbeit, sondern auch für die gesamte Zeit meines Studiums und für alle Bereiche meines Lebens.



## 9.4 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Nicole Kornetzky

Geburtstagdatum: 08.01.1991

Geburtsort: Bad Salzungen

### Berufsleben

Seit 02/2016 Assistenzärztin im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Jena

### Studium

12/2015 Approbation als Ärztin

10/2009 - 11/2015 Studium der Medizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena

11/2015 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

10/2014 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

09/2011 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Schulbildung

06/2009 Erwerb der allgemeinen Hochschulreife

08/2001 - 06/2009 Dr. Sulzberger Gymnasium Bad Salzungen

08/1997 - 07/2001 Staatliche Grundschule Kieselbach

## 9.5 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius, Frau Ulrike Burger, Herr Dr. Mario Walther, Herr Prof. Dr. Peter Schlattmann,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Nicole Kornetzky